

STOELTING

Manual de Farmacologia e Fisiologia na Prática Anestésica

3ª Edição



Robert K. **STOELTING**

Pamela **FLOOD**

James P. **RATHMELL**

Steven **SHAFER**

Tradução:

Jussara N.T. Burnier

(Iniciais, Capítulos 1, 2, 14 a 23, 27 a 40)

Renate Muller

(Capítulos 3 a 13, 24 a 26, 41 a 47, índices)

Revisão técnica desta edição:

André Schwertner

(Capítulos 14 a 23, 27 a 36, 42 a 47)

Médico anesthesiologista.

Aluno de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Carolina Alboim

(Capítulos 1 a 13, 24 a 26, 37 a 41)

Médica anesthesiologista contratada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
Mestre em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela UFRGS.



M294 Manual de farmacologia e fisiologia na prática anestésica
[recurso eletrônico] / Robert K. Stoelting ... [et al.] ;
tradução: Jussara N. T. Burnier, Renate Muller ; revisão
técnica: André Schwertner, Carolina Alboim. – 3. ed. –
Porto Alegre : Artmed, 2017.

Editado como livro impresso em 2017.
ISBN 978-85-8271-341-9

1. Anestesiologia - Farmacologia. 2. Anestesiologia –
Fisiologia. I. Stoelting, Robert K.

CDU 616-089.5(035)

STOELTING

Manual de Farmacologia e Fisiologia na Prática Anestésica

3ª Edição

Robert K. Stoelting, MD

*Emeritus Professor
Department of Anesthesia
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana*

Pamela Flood, MD, MA

*Professor of Anesthesiology, Perioperative
and Pain Medicine
Stanford University
Palo Alto, California*

James P. Rathmell, MD

*Executive Vice Chair and Chief, Division of
Pain Medicine
Department of Anesthesia, Critical Care
and Pain Medicine
Massachusetts General Hospital
Henry Knowles Beecher Professor of
Anaesthesia, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts*

Steven Shafer, MD

*Professor of Anesthesiology, Perioperative
and Pain Medicine
Stanford University
Palo Alto, California*

Versão impressa
desta obra: 2016



2016

Obra originalmente publicada sob o título *Stoelting's handbook of pharmacology and physiology in anesthetic practice*, 3rd Edition

ISBN 9781605475493

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health.

Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Capa: *Márcio Monticelli*

Preparação de originais: Magda Regina Schwartzaupt

Leitura final: Samanta Sá Canfield

Editoração: *Techbooks*

A Anestesiologia é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os organizadores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, em um esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de mudanças na área, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes: por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de todo medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Esta recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana

90040-340 – Porto Alegre – RS

Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo

Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63 – Vila Buarque

01221-020 São Paulo SP

Fone: (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Webe outros), sem permissão expressa da Editora.

IMPRESSO NO BRASIL

PRINTED IN BRAZIL

AGRADECIMENTOS

Formalizamos aqui nosso agradecimento aos colaboradores a seguir destacados, pela dedicação à 5ª edição do *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*, que deu origem a este *Manual*.

Nicholas Anast, MD

Bihua Bie, MD, PhD

Mark Burbridge, MD

Kenneth Cummings III, MD, MS

Hesham Elsharkawy, MD, MSc

Pamela Flood, MD, MA

Sumeet Goswami, MD, MPH

David A. Grossblatt, MD

Jonathan Hastie, MD

Maya Jalbout Hastie, MD

Bessie Kachulis, MD

Mihir M. Kamdar, MD

Joseph Kwok, MD

Barrett Larson, MD

Jerrold H. Levy, MD

Sansan S. Lo, MD

Kamal Maheshwari, MD

Jillian A. Maloney, MD

Steven Miller, MD

Vivek K. Moitra, MD

Teresa A. Mulaikal, MD

Michael J. Murray, MD, PhD

Mohamed A. Naguib, MD, MSc,
FFARCSI

Carter Peatross, MD

James Ramsay, MD

James P. Rathmell, MD

Carl E. Rosow, MD, PhD

Steven Shafer, MD

Jack S. Shanewise, MD, FASE

Peter Slinger, MD, FRCPC

Sarah C. Smith, MD

Jessica Spellman, MD

Hui Yang, MD, PhD

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

PREFÁCIO

Este *Manual* reúne as principais informações sobre a farmacologia na prática anestésica, bem como as respostas fisiológicas do organismo, munindo o profissional dos conhecimentos necessários para um manejo seguro e eficaz dos pacientes no perioperatório.

A posição dos capítulos e seus respectivos cabeçalhos são idênticos à 5ª edição do *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*, permitindo que o leitor, sentindo necessidade, localize com facilidade e aprofunde os assuntos de interesse.

Robert K. Stoelting, MD

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

SUMÁRIO

Parte I

Princípios básicos de fisiologia e farmacologia

- 1 Princípios básicos de fisiologia 1
- 2 Princípios básicos de farmacologia 11

Parte II

Sistema neurológico

- 3 Neurofisiologia..... 41
- 4 Anestésicos inalatórios 82
- 5 Sedativos e hipnóticos intravenosos 119
- 6 Fisiologia da dor..... 146
- 7 Opioides agonistas e antagonistas 157
- 8 Analgésicos não opioides de ação central..... 183
- 9 Analgésicos de ação periférica..... 186
- 10 Anestésicos locais..... 199
- 11 Fisiologia neuromuscular..... 225
- 12 Fármacos bloqueadores neuromusculares e agentes de reversão 232
- 13 Fármacos antiepilépticos e outros fármacos neurologicamente ativos..... 249

Parte III

Sistema circulatório

- 14 Fisiologia circulatória 267
- 15 Fisiologia cardíaca 298
- 16 Fisiologia renal..... 325
- 17 Líquidos e eletrólitos intravenosos 341
- 18 Fármacos simpaticomiméticos 352
- 19 Simpaticolíticos 376

20	Vasodilatadores	403
21	Fármacos antiarrítmicos	416
22	Diuréticos	436
23	Fármacos liporredutores	447

Parte IV

Sistema pulmonar

24	Troca gasosa	453
25	Farmacologia respiratória	482
26	Distúrbios acidobásicos	490

Parte V

Sangue e hemostasia

27	Fisiologia do sangue e da hemostasia	503
28	Produtos e componentes do sangue	512
29	Procoagulantes	523
30	Anticoagulantes	528
31	Fisiologia e manejo da transfusão maciça	544

Parte VI

Sistema gastrointestinal e metabolismo

32	Fisiologia gastrointestinal	551
33	Metabolismo	566
34	Antieméticos	575
35	Fármacos que agem na motilidade gastrointestinal ...	582
36	Nutrição	594

Parte VII**Sistema endócrino**

- 37** Função endócrina normal 613
- 38** Fármacos que alteram a regulação da glicose 630
- 39** Fármacos para o tratamento do hipotireoidismo
e do hipertireoidismo 641
- 39** Outros fármacos endocrinológicos 643

Parte VIII**Miscelânea**

- 40** Antimicrobianos, antissépticos, desinfetantes e
manejo da infecção perioperatória 659
- 41** Fármacos quimioterápicos 683
- 42** Psicofármacos. 708

Parte IX**Populações especiais**

- 43** Fisiologia do recém-nascido. 733
- 44** Fisiologia e farmacologia materno-fetal 738
- 45** Fisiologia e farmacologia do idoso 750
- 46** Fisiologia e farmacologia da ressuscitação 761

Índice de medicamentos 769

Índice. 777

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Princípios básicos de fisiologia

Este capítulo revisa os princípios básicos da composição corporal e a estrutura celular.

I. Composição corporal

- A. Em um homem adulto, cerca de 60% do peso corporal é composto por água. Em mulheres, aproximadamente 50% do peso é composto por água (refletindo um aumento da gordura corporal em mulheres) e, em recém-nascidos, esta composição é de 70%. (Tabela 1-1).
- B. Os líquidos corporais podem ser divididos em intracelular e extracelular, dependendo da sua localização em relação à membrana celular (Fig. 1-1).
 - 1. O líquido intersticial está presente nos espaços entre as células.
 - 2. O plasma está em equilíbrio dinâmico com o líquido intersticial por meio de poros nos capilares; o líquido intersticial funciona como reservatório a partir do qual a água e os eletrólitos podem ser mobilizados para a circulação.
 - 3. A ingestão diária normal de água (bebidas e produção interna pelo metabolismo alimentar) por um adulto é, em média, 2,5 L, dos quais cerca de 1,5 L é excretado na urina, 100 mL é perdido no suor e 100 mL está presente nas fezes.

II. Volume sanguíneo

- A. O volume sanguíneo médio de um adulto é 5 L, compreendendo cerca de 3 L de plasma e 2 L de eritrócitos (varia com a idade, o peso e o sexo).
 - 1. Em indivíduos não obesos, o volume sanguíneo varia em proporção direta com o peso corporal, sendo em média 70 mL/kg para homens e mulheres magros.

TABELA 1-1**Água corporal total por idade e sexo**

Idade (anos)	Água corporal total	
	Homens (%)	Mulheres (%)
18-40	61	51
40-60	55	47
> 60	52	46

2. Quanto maior a proporção de gordura em relação ao peso corporal, menor o volume sanguíneo em mililitros por quilograma, porque o tecido adiposo possui menor suprimento vascular.
- B. O hematócrito normal é de 45% para homens e mulheres na pós-menopausa, e cerca de 38% para mulheres em idade fértil, com uma faixa de variação de $\pm 5\%$.

III. Componentes dos compartimentos de líquido corporal (Fig. 1-2)

- A. Uma distribuição desigual de íons resulta no estabelecimento de uma diferença de potencial (voltagem) através das membranas celulares.
- B. Os componentes do líquido extracelular são regulados cuidadosamente pelos rins, de modo que as células são banhadas em um líquido contendo concentrações adequadas de eletrólitos e nutrientes.
- C. O trauma está associado com perda progressiva de potássio pelos rins devido, em grande parte, à secreção aumentada de vasopressina e, de forma variável (dependendo do tipo de cirurgia), ao papel da aspiração nasogástrica e perda direta de potássio.

IV. Osmose é o movimento de água (moléculas dissolvidas) através de uma membrana semipermeável a partir de um compartimento no qual a concentração de um soluto (íon) não difundível é mais baixa (meio menos concentrado) para um compartimento no qual a concentração do soluto é mais alta (meio mais concentrado) (Fig. 1-3).**V. Tonicidade dos líquidos**

- A. Uma solução de glicose a 5% em água é inicialmente isotônica quando infundida, mas como a glicose é metabolizada, a solução se torna hipotônica.
- B. A solução de Ringer lactato com 5% de glicose é inicialmente hipertônica (cerca de 560 mOsm/L), mas, à medida que a glicose é metabolizada, a solução se torna menos hipertônica.

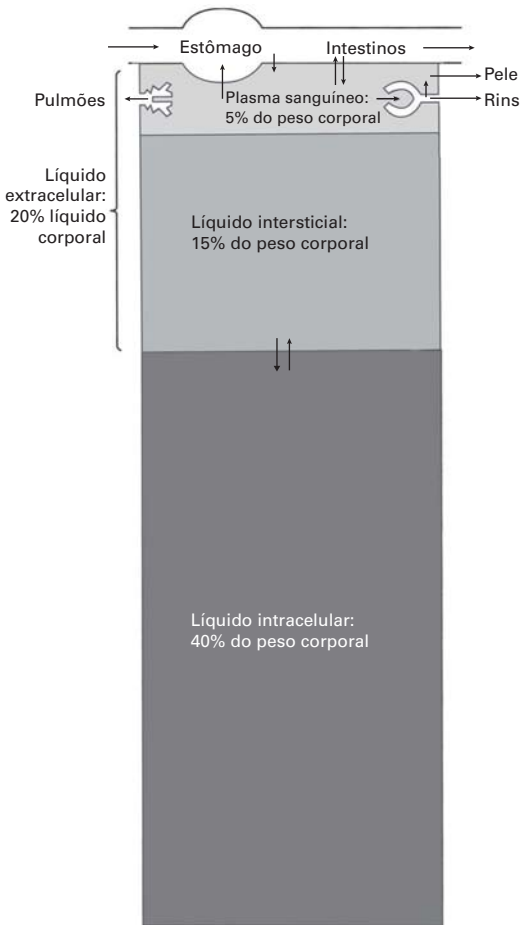


FIGURA 1-1 Compartimentos de líquidos corporais e porcentagem de peso corporal representada por cada compartimento. A localização relativa à membrana capilar divide o líquido extracelular em plasma ou líquido intersticial. As setas representam o movimento de líquido entre os compartimentos. (De Gamble JL. *Chemical Anatomy, Physiology, and Pathology of Extracellular Fluid*. 6ª ed. Boston, MA: Harvard University, com permissão.)

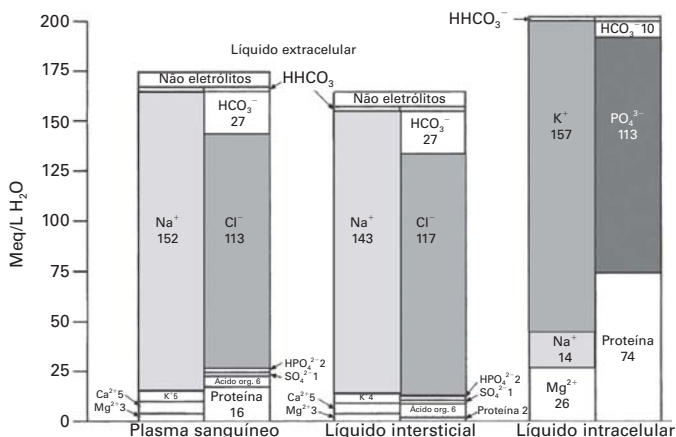


FIGURA 1-2 Composição eletrolítica dos compartimentos de líquidos corporais. (De Leaf A, Newburgh LH. *Significance of the Body Fluids in Clinical Medicine*. 2ª ed. Springfield, IL: Thomas; 1955, com permissão.)

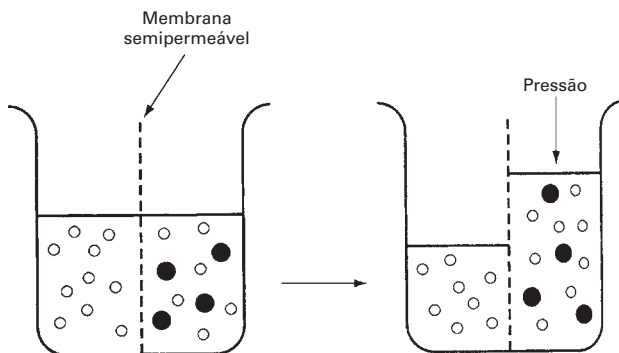


FIGURA 1-3 Representação diagramática de osmose mostrando moléculas de água (*círculos abertos*) e moléculas de soluto (*círculos sólidos*) separadas por uma membrana semipermeável. As moléculas de água se movem através da membrana semipermeável para a área de maior concentração de moléculas do soluto. A pressão osmótica é a pressão que teria de ser aplicada para prevenir o movimento contínuo de moléculas de água. (De Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 21ª ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003.)

VI. Manejo dos líquidos

- A. O objetivo do manejo dos líquidos é manter a normovolemia e a estabilidade hemodinâmica.
- B. Após 20 a 30 minutos, estima-se que 75 a 80% de uma solução fisiológica (SF) isotônica ou uma solução contendo lactato tenha sido distribuída para fora da circulação, limitando, assim, a eficácia destas soluções no tratamento da hipovolemia (a capacidade dos cristaloídes de restaurar a perfusão na microcirculação é duvidosa).

VII. Desidratação

- A. Perda de água pela via gastrointestinal ou renal, ou por diaforese (sudorese excessiva) está associada com um déficit inicial no volume de líquido extracelular.
- B. A proporção de líquido extracelular em relação ao líquido intracelular é maior em bebês do que em adultos (a desidratação se desenvolve mais rapidamente e, com frequência, é mais grave nos muito jovens).
- C. Os sinais clínicos de desidratação ocorrem quando cerca de 5 a 10% (desidratação grave) dos líquidos corporais totais foram perdidos em um curto período de tempo.
 - 1. Mecanismos fisiológicos geralmente podem compensar a perda aguda de 15 a 25% do volume de líquido intravascular.
 - 2. Uma perda maior coloca o paciente em risco de descompensação hemodinâmica.

VIII. Estrutura e função celular. A unidade viva básica do corpo é a célula. (Estima-se que o corpo inteiro consista em 100 trilhões ou mais de células, das quais cerca de 25 trilhões são hemácias.)

- A. Anatomia celular (Fig. 1-4)
- B. Membrana celular
 - 1. Cada célula é envolvida por uma dupla camada lipídica que age como uma barreira à permeabilidade, permitindo que a célula mantenha uma composição citoplásmica diferente do líquido extracelular (Tabela 1-2).
 - 2. Duplas camadas lipídicas são quase impermeáveis a substâncias hidrossolúveis, como íons e glicose. Alternativamente, substâncias lipossolúveis (esteroides) e gases atravessam prontamente as membranas celulares.
- C. Transferências de moléculas através das membranas celulares
 - 1. **Difusão:** oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio se movem através das membranas celulares por difusão simples através da dupla camada lipídica (Tabela 1-3).
 - 2. **Endocitose e exocitose** transferem moléculas como os nutrientes através das membranas celulares sem que a molécula realmente passe através da membrana celular (Fig. 1-5). Os

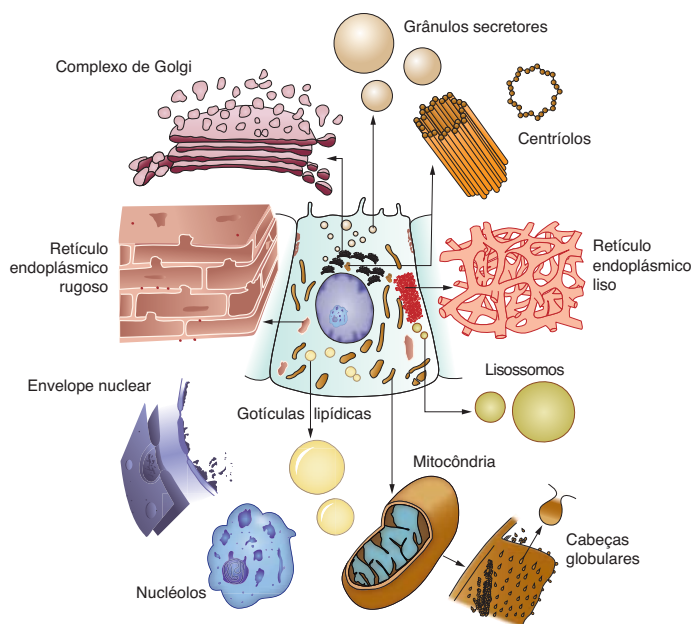


FIGURA 1-4 Diagrama esquemático de uma célula hipotética (centro) e suas organelas.

TABELA 1-2

Composição da membrana celular

Fosfolipídeos

- Lecitinas (fosfatidilcolinas)
- Esfingomielinas
- Aminofosfolipídeos (fosfatidiletanolamina)

Proteínas

- Proteínas estruturais (microtúbulos)
- Proteínas de transporte (Sódio-potássio ATPase)
- Canais iônicos
- Receptores
- Enzimas (adenilciclase)

ATPase, adenosina trifosfatase.

TABELA 1-3**Relação prevista entre distância e tempo de difusão**

Distância de difusão (mm)	Tempo necessário para difusão
0,001	0,5 min
0,01	50 min
0,1	5 s
1	498 s
10	14 h

neurotransmissores são ejetados das células pela exocitose, um processo que requer íons cálcio e lembra a endocitose em reverso.

3. **Sódio-potássio ATPase** (bomba de sódio-potássio) é um transportador de sódio e potássio dependente de ATP na membrana celular que ejeta três íons de sódio da célula em troca da importação de dois íons de potássio (Fig. 1-6).
4. **Canais iônicos** são proteínas transmembrana que geram sinais elétricos no cérebro, nos nervos, no coração e nos músculos esqueléticos (Fig. 1-7).
5. Alguns canais são altamente específicos em relação aos íons que podem passar (sódio, potássio), e outros canais permitem que todos os íons abaixo de determinado tamanho passem (Tabela 1-4).

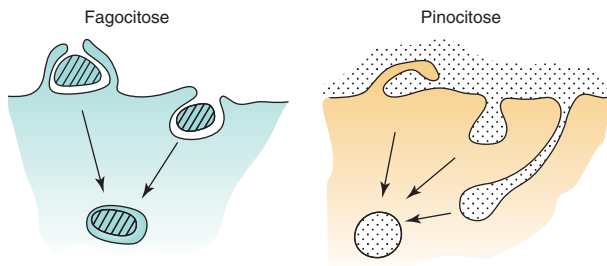


FIGURA 1-5 Apresentação esquemática de fagocitose (ingestão de partículas sólidas) e pinocitose (ingestão de partículas dissolvidas).

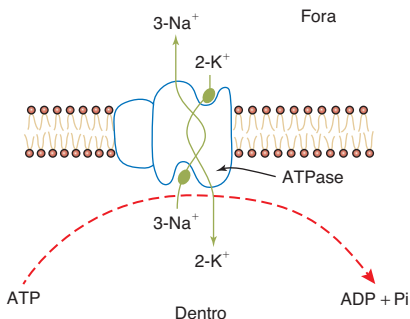


FIGURA 1-6 A adenosina trifosfatase (ATPase) sódio-potássio é uma enzima presente em todas as células que catalisam a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em difosfato de adenosina (ADP). A energia resultante é usada pelo sistema de transporte ativo (bomba de sódio-potássio), que é responsável pela movimentação, para fora, de três íons de sódio através da membrana celular para cada dois íons de potássio, que passam para dentro.

6. Os genes que codificam a proteína dos canais iônicos podem ser defeituosos, levando a doenças como a fibrose cística (defeitos no canal de cloro) e a síndrome do intervalo QT longo (potássio mutante ou, menos comumente, canais de sódio).
- D. O **núcleo** é composto primariamente de 46 cromossomos, exceto o núcleo da célula do ovo, que contém 23.
 1. **Estrutura e função do DNA e RNA** (Fig. 1-8)
 - a. A mensagem genética é determinada pela sequência dos nucleotídeos.
 - b. O genoma humano é composto de 20.000 a 25.000 genes (a proteína que codifica os genes responde por apenas 1 a 2% do nosso DNA).
 2. O **citoplasma** consiste em água; eletrólitos; e proteínas, incluindo enzimas, lipídeos e carboidratos; também contém inúmeras organelas.
 - a. As **mitocôndrias** são as unidades geradoras de força das células; contêm tanto as enzimas quanto os substratos do ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs) e a cadeia de transporte de elétrons.
 - b. O **retículo endoplasmático** é uma dupla camada lipídica complexa que se dobra e cria vesículas no citoplasma. A porção da membrana que contém esses ribossomos é conhecida como o *retículo endoplasmático rugoso*. A parte da

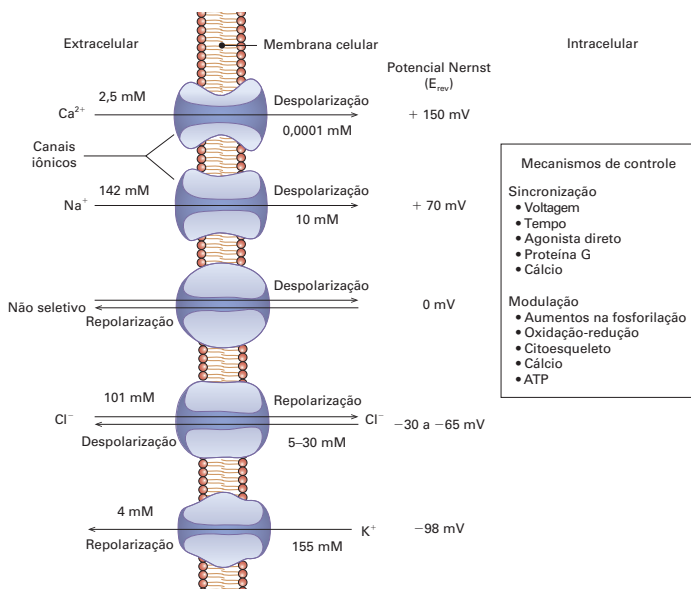


FIGURA 1-7 Os cinco principais tipos de canais iônicos proteicos são cálcio, sódio, não seletivos, cloreto e potássio. O fluxo de íons através desses canais (cálcio e sódio para dentro das células e potássio para fora) determina o potencial transmembrana das células.

TABELA 1-4

Diâmetros de íons, de moléculas e de canais

	Diâmetro (nm) ^a
Canal (média)	0,80
Água	0,30
Sódio (hidratado)	0,51
Potássio (hidratado)	0,40
Cloreto (hidratado)	0,39
Glicose	0,86

^a1 nm = 10 Å.

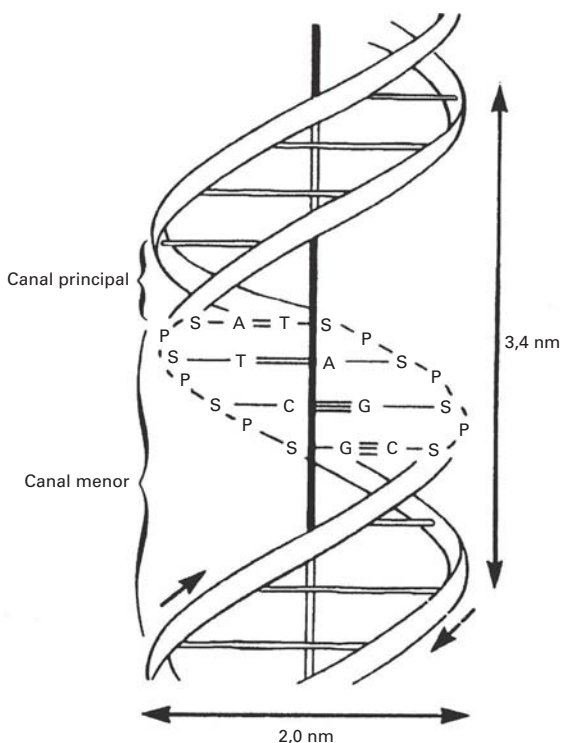


FIGURA 1-8 Estrutura helicoidal dupla do DNA com a adenina (A) ligada à timina (T), e a citosina (C) à guanina (G). (De Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al. *Harper's Biochemistry*. 21ª ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1988, com permissão.)

membrana que não contém ribossomos é o *retículo endoplasmático liso*. Essa porção lisa da membrana do retículo endoplasmático funciona na síntese dos lipídeos, no metabolismo dos carboidratos e em outros processos enzimáticos. O retículo sarcoplasmático é encontrado nas células musculares, onde ele serve como reservatório de cálcio.

Princípios básicos de farmacologia

Este capítulo apresenta as bases farmacológicas e os princípios fundamentais do comportamento dos fármacos e da interação medicamentosa que governam a prática diária da anestesia.

I. Teoria do receptor

- A. Um medicamento que ativa um receptor por ligar-se a ele (uma proteína) é chamado *agonista* (uma combinação geralmente reversível).
- B. Quando o receptor se liga a um fármaco agonista, é produzido o efeito do fármaco (Fig. 2-1).
- C. Um *antagonista* é um fármaco que se liga ao receptor sem ativá-lo (Fig. 2-2).
 - 1. Os antagonistas bloqueiam a ação dos agonistas simplesmente por se posicionarem no local dos agonistas, impedindo que estes se liguem ao receptor e produzam o efeito do fármaco.
 - 2. *Antagonismo competitivo* está presente quando concentrações crescentes do antagonista inibem progressivamente a resposta do agonista.
 - 3. *Antagonismo não competitivo* está presente quando, após administração de um antagonista, mesmo altas concentrações do agonista não conseguem superar completamente o antagonismo.
- D. Embora esta visão simplificada de receptores ativados e inativados explique os agonistas e antagonistas, a situação é mais difícil com os *agonistas parciais* e *agonistas inversos*. O que ocorre é que os receptores podem ter diversas conformações naturais, e eles flutuam naturalmente entre essas diferentes conformações (Figs. 2-3 e 2-4).

II. Ação do receptor

- A. O número de receptores nas membranas celulares é dinâmico e aumenta (regula para cima) ou diminui (regula para baixo) em resposta a estímulos específicos.

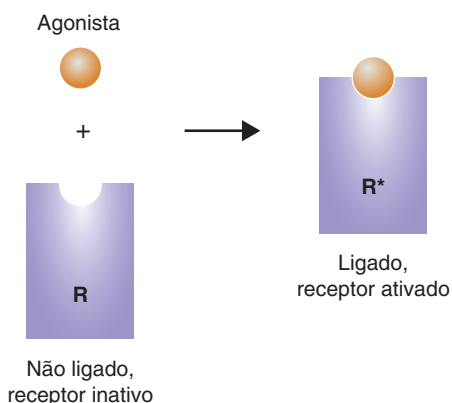


FIGURA 2-1 A interação de um receptor com um agonista pode ser retratada como uma ligação binária *versus* um receptor não ligado, que é mostrado como inativo. Quando o receptor está ligado ao agonista ligante, ele se torna ativado, R^* , e medeia o efeito do fármaco. Essa visão é muito simplista, mas permite a compreensão do comportamento agonista básico.

- B. A alteração no número de receptores é um dos muitos mecanismos que contribuem para a variabilidade na resposta aos fármacos.

III. Tipos de receptores

- A. Muitos dos receptores considerados importantes para a interação anestésica estão localizados na dupla camada lipídica das membranas celulares (opioides, hipnóticos sedativos intravenosos, benzodiazepínicos, β -bloqueadores, catecolaminas, relaxantes musculares) e interagem com os receptores da membrana.
- B. Outros receptores são proteínas intracelulares e interagem com a insulina e os esteroides.
- C. As proteínas agem no corpo como pequenas máquinas, catalisando reações enzimáticas e agindo como canais iônicos.
1. Quando um fármaco se liga a um receptor, ele altera a atividade da máquina, geralmente por aumentar a sua atividade (o propofol aumenta a sensibilidade do receptor do ácido γ -aminobutírico [GABA_A] ao GABA, o ligante endógeno), diminuindo a sua atividade (a cetamina diminui a atividade do receptor do N-metil-D-aspartato [NMDA]), ou desencadeia uma reação em cadeia (o opioide que se liga ao receptor de opioides μ ativa uma proteína G inibitória que reduz a atividade da adenililciclase).

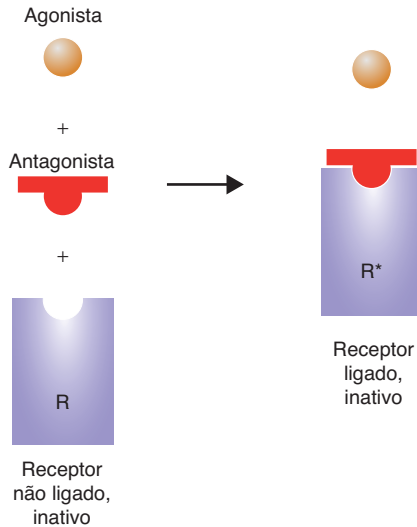


FIGURA 2-2 A visão simples da ativação do receptor também explica a ação do antagonista. Neste caso, o antagonista (*em vermelho*) se liga ao receptor, mas a ligação não causa ativação. Contudo, a ligação do antagonista impede a ligação do agonista com o receptor e assim bloqueia o efeito de fármaco do agonista. Se a ligação for reversível, isso é um antagonismo competitivo. Se não for reversível, então é um antagonismo não competitivo.

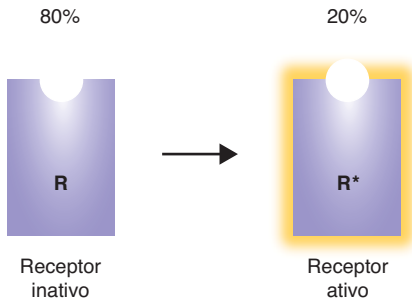


FIGURA 2-3 Os receptores têm múltiplos estados, e eles se alternam espontaneamente entre eles. Neste caso, o receptor tem apenas dois estados. Ele passa 80% do tempo em estado inativo e 20% do tempo em estado ativo na ausência de qualquer ligante.

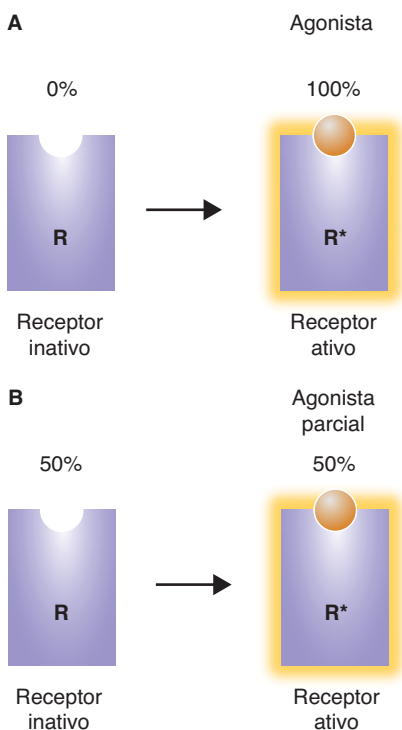


FIGURA 2-4 A ação dos agonistas (A), agonistas parciais (B), antagonistas (C) e agonistas inversos (D) é interpretada como uma alteração do equilíbrio entre as formas ativa e inativa do receptor. Neste caso, na ausência do agonista, o receptor está no estado inativado 20% do tempo. Essa porcentagem se altera baseada na natureza do ligante que está conectado ao receptor. (continua)

2. A resposta da proteína ao ligar-se ao fármaco é responsável pelo efeito do medicamento.

IV. Farmacocinética é o estudo quantitativo da absorção, da distribuição, do metabolismo e da excreção dos fármacos injetados e inalados e seus metabólitos (o que o corpo faz com um fármaco).

- A. A farmacocinética determina a concentração de um fármaco no plasma ou no local de sua ação (sítio efector).

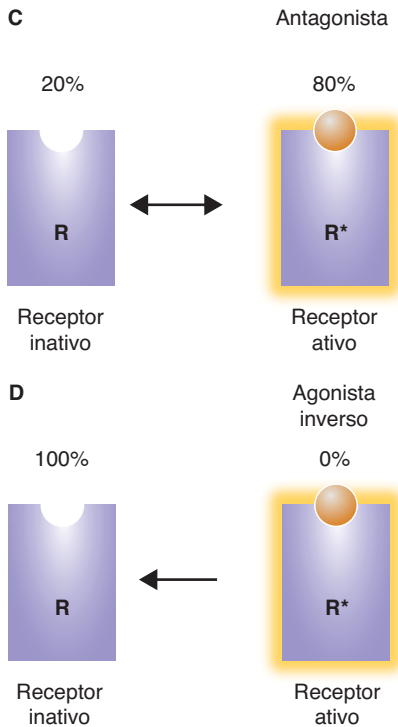


FIGURA 2-4 (continuação)

- B. A variabilidade da farmacocinética é um componente importante da variabilidade paciente-a-paciente na resposta medicamentosa e pode resultar de modificações genéticas no metabolismo; interações com outros fármacos; ou de doenças no fígado, rins ou outros órgãos do metabolismo.
- C. Absorção, metabolismo, distribuição e eliminação são processos que são fundamentais a todos os fármacos (podem ser descritos em termos fisiológicos básicos ou usando modelos matemáticos).
1. A fisiologia pode ser usada para prever como as alterações na função dos órgãos afetará a distribuição dos fármacos.
 2. Os modelos matemáticos podem ser usados para calcular a concentração do fármaco no sangue ou tecidos após qualquer dose arbitrária, em qualquer momento arbitrário.

V. Distribuição

- A. Quando os fármacos são administrados, eles se distribuem pelos tecidos corporais e são diluídos a partir de uma solução mais concentrada (na seringa) até uma concentração mais diluída medida no plasma ou tecido. Essa distribuição inicial (dentro de 1 minuto) após a injeção em bólus é considerada uma mistura dentro do “compartimento central” (Fig. 2-5).
- B. Pode levar horas, ou mesmo dias, para o fármaco se misturar completamente com todos os tecidos corporais, porque alguns tecidos têm uma perfusão muito baixa.
- C. Muitos anestésicos são altamente lipossolúveis e pouco hidrossolúveis.
 1. Uma elevada lipossolubilidade significa que a molécula terá um grande volume de distribuição, porque será captada preferencialmente pela gordura, diluindo a concentração no plasma.
 2. O exemplo extremo disso é o propofol, que é quase inseparável da gordura.
- D. Após uma injeção em bólus, o fármaco vai primariamente para os tecidos mais perfundidos: o cérebro, o coração, os rins e o fígado. Estes tecidos frequentemente são chamados *tecidos altamente vascularizados*.
 1. O fluxo sanguíneo rápido garante que a concentração nestes tecidos altamente perfundidos se eleve rapidamente para se equilibrar com o sangue arterial.

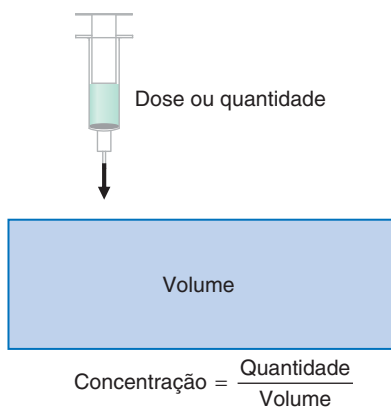


FIGURA 2-5 A concentração no compartimento central é o volume em que o fármaco injetado IV se mistura.

2. Para os fármacos altamente lipossolúveis, a capacidade da gordura de manter o fármaco excede enormemente a capacidade dos tecidos altamente perfundidos.
 - a. Com o tempo (inicialmente, o compartimento adiposo é quase invisível, pois o fluxo sanguíneo para o tecido gorduroso é baixo), as gorduras absorvem mais e mais o fármaco, sequestrando-o de tecidos altamente perfundidos.
 - b. Essa redistribuição do fármaco de tecidos altamente perfundidos para o tecido adiposo responde por uma parte substancial do efeito residual do fármaco após um bólus de anestésico intravenoso (IV) ou opiídeos lipossolúveis (fentanil).

VI. Ligação proteica

- A. A maioria dos fármacos se liga, de alguma forma, às proteínas plasmáticas, primariamente a albumina (fármacos ácidos) e α_1 -glicoproteína ácida e lipoproteínas (fármacos básicos).
- B. A ligação com as proteínas afeta tanto a distribuição dos fármacos (apenas a fração livre ou não ligada atravessa prontamente as membranas celulares) quanto a potência aparente dos fármacos (é a fração livre que determina a concentração do fármaco que se liga ao receptor).
 1. A extensão da ligação proteica está relacionada com a lipossolubilidade do fármaco.
 2. Para os fármacos anestésicos IVs, o número disponível de locais de ligação no plasma excede amplamente o número de locais que realmente se liga. Como resultado, a fração ligada não é dependente da concentração do anestésico, mas apenas dependente da concentração de proteína.
 3. Idade, doença hepática, insuficiência renal e gravidez podem resultar em redução da concentração de proteínas plasmáticas.
 - a. Alterações na ligação proteica são importantes apenas para fármacos que estão altamente ligados às proteínas (> 90%).
 - b. Para estes fármacos, a fração livre se altera de forma inversamente proporcional à alteração na concentração de proteínas. Se a fração livre for de 2% no estado normal, então em um paciente com uma diminuição de 50% nas proteínas plasmáticas, a fração livre irá aumentar para 4%, um aumento de 100%.
- C. Teoricamente, um aumento na fração livre de um fármaco pode aumentar o seu efeito farmacológico, mas, na prática, não há certeza de que haverá qualquer alteração no efeito farmacológico.

VII. O metabolismo converte fármacos lipossolúveis farmacologicamente ativos em metabólitos hidrossolúveis geralmente inativos; as exceções são o metabolismo em compostos ativos, como o diazepam e os opioides (a morfina-6-glicuronida é mais potente do que a morfina; a codeína é uma pró-droga metabolizada em morfina).

A. **Vias do metabolismo.** As quatro vias básicas do metabolismo são (a) oxidação, (b) redução, (c) hidrólise e (d) conjugação.

1. As reações de fase I incluem oxidação, redução e hidrólise, que aumentam a polaridade do fármaco e o preparam para as reações de fase II.
2. As reações de fase II são reações de conjugação que ligam de forma covalente o fármaco ou os metabólitos com uma molécula altamente polar (carboidrato ou aminoácido) que torna o conjugado mais hidrossolúvel para excreção subsequente.
3. As enzimas hepáticas microsossomais (retículo endoplasmático liso hepático, mas também presente nos rins e no trato gastrintestinal [TGI]) são responsáveis pelo metabolismo da maioria dos fármacos.

B. **Enzimas de fase I** responsáveis pelas reações de fase I incluem as enzimas do citocromo P450 (predominantemente enzimas hepáticas microsossomais), enzimas não citocromo P450 e enzimas mono-oxigenase contendo flavina.

1. O sistema enzimático do citocromo P450 é uma grande família de proteínas ligadas à membrana.
2. Os fármacos podem alterar a atividade dessas enzimas por meio da indução e da inibição (o fenobarbital induz as enzimas microsossomais, podendo, assim, tornar os fármacos menos eficazes por meio de aumento do metabolismo).
3. **Oxidação.** As enzimas do citocromo P450 são cruciais para reações de oxidação. Os exemplos de metabolismo oxidativo de fármacos catalisados por enzimas do citocromo P450 incluem hidroxilação, deaminação, dessulfuração, dealquilação e desalogenação.
4. **Redução.** As enzimas do citocromo P450 também são essenciais para reações de redução. Em condições de baixas pressões parciais de oxigênio, as enzimas do citocromo P450 transferem elétrons diretamente para um substrato (como o halotano, em vez de para o oxigênio).
5. **Conjugação** com ácido glicurônico envolve enzimas do citocromo P450. Os conjugados glicuronídeos hidrossolúveis resultantes, então, são excretados na bile e na urina.
6. **Hidrólise.** As enzimas responsáveis pela hidrólise dos fármacos, geralmente, em uma ligação éster, não envolvem o sistema

de enzimas do citocromo P450. A hidrólise frequentemente ocorre fora do fígado (remifentanil, succinilcolina, esmolol e anestésicos locais de éster são eliminados no plasma e nos tecidos por meio de hidrólise do éster).

- C. **As enzimas de fase II** incluem glicuronosiltransferases, glutathiona-S-transferases, N-acetil-transferases e sulfotransferases.
1. A glicuronidação é uma importante via metabólica para vários fármacos usados durante anestesia, incluindo propofol, morfina (produzindo morfina-3-glicuronida e morfina-6-glicuronida, que é farmacologicamente ativa), e o midazolam (produzindo o 1-hidrozmizolam farmacologicamente ativo).
 2. As enzimas glutathiona-S-transferase (GST) são primariamente um sistema defensivo para desintoxicação e proteção contra o estresse oxidativo.

VIII. Eliminação hepática

- A. Embora a capacidade metabólica do corpo seja grande, não é possível que o metabolismo seja *sempre* proporcional à concentração do fármaco, porque o fígado não tem uma capacidade metabólica infinita.
- B. A velocidade na qual o fármaco flui *para fora* do fígado deve ser a mesma na qual o fármaco flui *para dentro* do fígado, menos a velocidade na qual o fígado metaboliza o fármaco (Figs. 2-6 e 2-7).
- C. Para compreender a eliminação hepática, é preciso compreender a relação entre o metabolismo hepático e a concentração do fármaco.

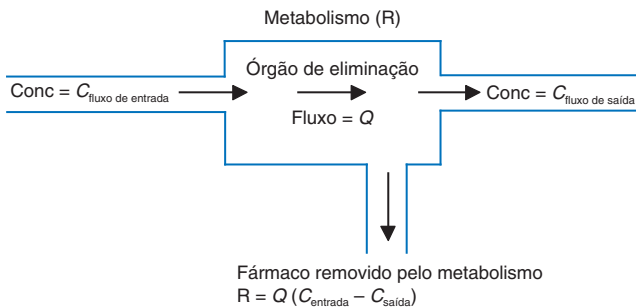


FIGURA 2-6 A relação entre a velocidade de metabolismo do fármaco pode ser computada como a velocidade do fluxo sanguíneo hepático multiplicado pela diferença entre as concentrações do fármaco que entram e que saem. Essa é uma abordagem comum à análise do metabolismo ou captação tissular em um órgão em estudos de farmacocinética de equilíbrio de massa.

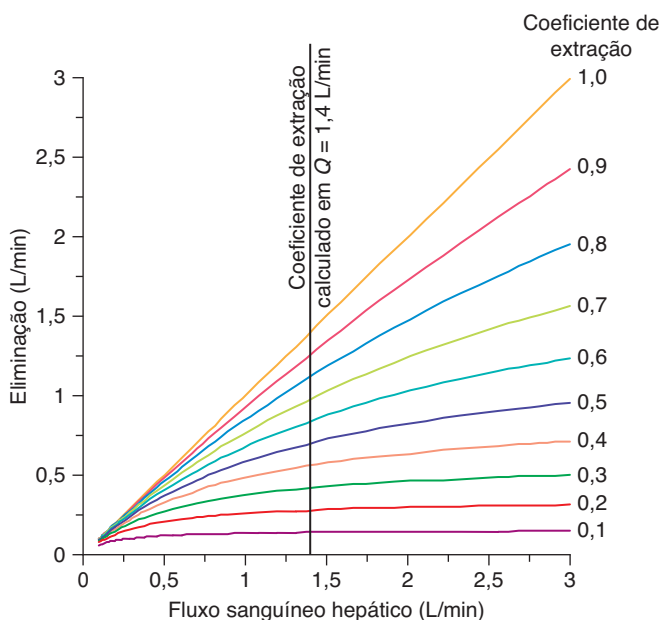


FIGURA 2-7 A relação entre o fluxo sanguíneo hepático (Q), a eliminação e o coeficiente de extração. Para fármacos com um elevado coeficiente de extração, a eliminação é quase idêntica ao fluxo sanguíneo hepático. Para fármacos com baixo coeficiente de extração, as alterações no fluxo sanguíneo hepático quase não têm efeito sobre a eliminação.

IX. Eliminação renal

- A. A excreção renal de fármacos envolve (a) filtração glomerular, (b) a secreção tubular ativa e a (c) reabsorção tubular passiva (mais importante para fármacos lipossolúveis).
 1. Um fármaco altamente lipossolúvel, como o tiopental, é quase completamente reabsorvido de modo que pouco ou nenhum fármaco inalterado é excretado na urina.
 2. Por outro lado, a produção de metabólitos menos lipossolúveis limita a reabsorção tubular renal e facilita a excreção na urina.
- B. A velocidade de reabsorção a partir dos túbulos renais é influenciada por fatores como pH e velocidade do fluxo de urina tubular renal.

X. A absorção não é particularmente relevante para a maioria dos fármacos anestésicos.

XI. Ionização. A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracos que estão presentes em soluções em forma ionizada e não ionizada (Tabela 2-1). Um alto grau de ionização compromete a absorção do fármaco a partir do TGI, limita o acesso às enzimas que metabolizam os fármacos nos hepatócitos e facilita a excreção de fármaco inalterado, porque a reabsorção através do epitélio tubular renal é improvável.

A. Determinantes do grau de ionização

1. O grau de ionização do fármaco é uma função da sua constante de dissociação (pK) e do pH do líquido circunjacente.
2. Quando pK e o pH são idênticos, 50% do fármaco existe nas formas ionizada e não ionizada. Pequenas alterações no pH podem resultar em grandes alterações na extensão da ionização, especialmente se os valores de pH e pK forem similares.
 - a. Fármacos ácidos, como os barbitúricos, tendem a ser altamente ionizados em um pH alcalino.
 - b. Fármacos básicos, como os opioides e os anestésicos locais, são altamente ionizados em um pH ácido.

B. Retenção iônica

1. Como é o fármaco não ionizado que faz o equilíbrio através da membrana lipídica, uma diferença de concentração do fármaco total pode ocorrer nos dois lados da membrana que separa os líquidos com pH diferente.
2. A administração sistêmica de uma base fraca, como um opioide, pode resultar em acúmulo de fármaco ionizado (retenção iônica) no ambiente ácido do estômago.
3. Um fenômeno similar ocorre na transferência de fármacos básicos, como os anestésicos locais, através da placenta, da mãe para o feto, pois o pH fetal é menor do que o pH materno. A fração não ionizada lipossolúvel do anestésico local atravessa

TABELA 2-1

Características das moléculas não ionizadas e ionizadas dos fármacos

	Não ionizada	Ionizada
Efeito farmacológico	Ativo	Inativo
Solubilidade	Lipídeos	Água
Atravessa a barreira lipídica (TGI, BHE, placenta)	Sim	Não
Excreção renal	Não	Sim
Metabolismo hepático	Sim	Não

BHE, barreira hematoencefálica; TGI, trato gastrointestinal.

a placenta e é convertida na fração lipossolúvel fracamente ionizada no ambiente mais ácido do feto. A fração ionizada no feto não atravessa facilmente a placenta para a circulação fetal e assim é retida efetivamente no feto.

- a. Ao mesmo tempo, a conversão da fração não ionizada em ionizada mantém um gradiente para a passagem continuada de anestésico local para o feto.
- b. O acúmulo resultante de anestésico local no feto é acentuado pela acidose que acompanha o sofrimento fetal.

XII. Via de administração e absorção sistêmica de fármacos. A velocidade de absorção sistêmica de um fármaco determina a magnitude do efeito do fármaco e a duração da ação. Alterações na velocidade de absorção sistêmica podem necessitar ajuste na dose ou no intervalo de tempo entre doses repetidas do fármaco. A absorção sistêmica, independentemente da via de administração do fármaco, depende da sua solubilidade.

A. Administração oral

1. As desvantagens da via oral (VO) incluem (a) vômitos causados por irritação da mucosa gastrintestinal pelo fármaco, (b) destruição do fármaco pelas enzimas digestivas ou líquido gástrico ácido, (c) irregularidades na absorção na presença de alimentos ou outros fármacos e (d) metabolismo no TGI antes que ocorra a absorção.
2. O principal local de absorção do fármaco após administração oral é o intestino delgado devido à grande área de superfície desta porção do TGI.
3. **O efeito de primeira passagem** é quando os fármacos são absorvidos a partir do TGI e entram no sangue venoso portal e, assim, passam pelo fígado antes de entrar na circulação sistêmica para distribuição aos tecidos receptores. Para fármacos que sofrem extensa extração hepática e metabolismo (propranolol, lidocaína), esse é o motivo para grandes diferenças no efeito farmacológico entre as doses VO e IV.
4. **Administração oral transmucosa.** A via sublingual ou bucal de administração permite o rápido início de ação do fármaco, porque este sangue se desvia do fígado, evitando, assim, o efeito de primeira passagem hepática sobre a concentração plasmática inicial do fármaco.

- B. Administração transdérmica** de fármacos fornece concentrações terapêuticas plasmáticas sustentadas do fármaco e diminui a probabilidade de perda da eficácia terapêutica devido a altos e baixos associados com as injeções medicamentosas intermitentes convencionais.

XIII. Modelos farmacocinéticos. Uma consideração sobre a origem desses modelos permite a consideração sobre suas partes representativas.

- A. **Processos de ordem zero e de primeira ordem.** O consumo individual de oxigênio e a produção de dióxido de carbono ocorrem em uma velocidade constante. A velocidade de alteração (dx/dt) para um processo de ordem zero é $\frac{dx}{dt} = k$.
- B. **Modelos farmacocinéticos fisiológicos.** Se a meta é determinar como administrar os fármacos de modo a obter concentrações plasmáticas terapêuticas, então tudo que é preciso é relacionar matematicamente a dose com a concentração plasmática. Para esse objetivo, os modelos de compartimento geralmente são adequados.

1. Modelos farmacocinéticos compartimentais

- a. O “modelo de um compartimento” contém um único volume e uma única eliminação (Fig. 2-8A).

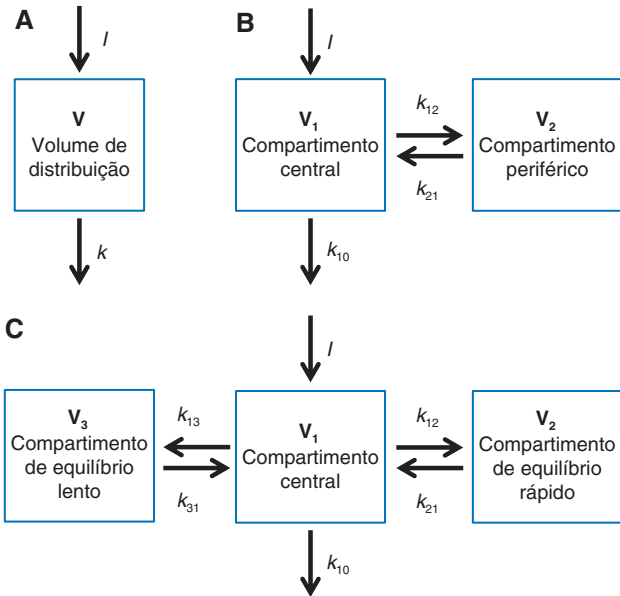


FIGURA 2-8 Modelos farmacocinéticos-padrão de um (A), dois (B) e três (C) compartimentos mamilares. I representa qualquer entrada no sistema (em bólus ou em infusão). Os volumes são representados por V , e a velocidade constante, por k . Os subscritos da velocidade constante indicam a direção de fluxo, observada como $k_{\text{de para}}$.

- b. Para os anestésicos, o modelo lembra vários baldes conectados por tubos (modelos de dois ou três compartimentos) (Fig. 2-8B, C).
 - c. A soma de todos os volumes é o volume de distribuição em um estado constante ($V_{d_{ss}}$).
 - d. A eliminação que deixa o compartimento central para fora é a eliminação “sistêmica”, e as eliminações entre o compartimento central e os periféricos são as eliminações “intercompartimentais”.
 - e. Além da eliminação, nenhum dos parâmetros dos modelos compartimentais é traduzido imediatamente em qualquer estrutura anatômica ou processo fisiológico (Fig. 2-9A, B).
2. Quando os fármacos são administrados via IV, cada molécula atinge a circulação sistêmica (quando dado por outras vias, o fármaco precisa primeiro atingir a circulação sistêmica).
 3. As concentrações plasmáticas ao longo do tempo seguidas de um bólus IV lembram a curva na Figura 2-10. Essa curva tem

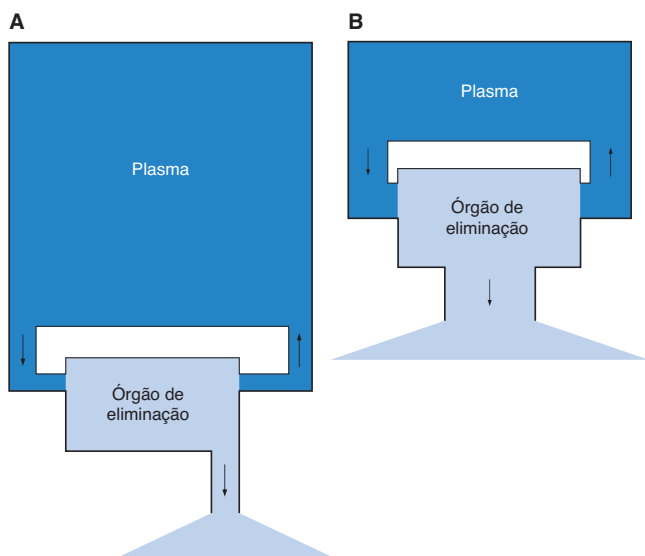


FIGURA 2-9 A relação entre o volume e a meia-vida de eliminação pode ser visualizada considerando duas situações: um grande volume e uma pequena eliminação (A) e um pequeno volume e uma grande eliminação (B). O fármaco será eliminado mais rapidamente no último caso.

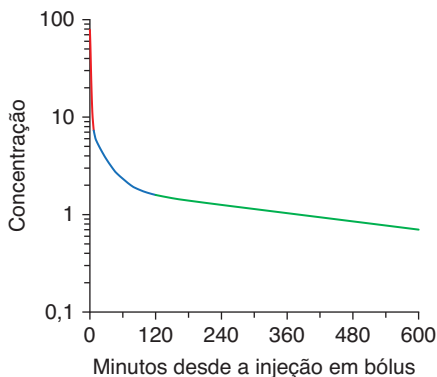


FIGURA 2-10 Curso de tempo típico da concentração plasmática após a injeção em bôlus de um fármaco intravenoso, com uma fase rápida (*em vermelho*), uma fase intermediária (*em azul*) e uma fase linear lenta (*em verde*). A simulação foi realizada com a farmacocinética do fentanil. (Reutilizada de Scott JC, Stanski DR. *Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation.* J Pharmacol Exp Ther. 1987; 240:159-166.)

as características comuns à maioria dos fármacos quando dada por bôlus IV (as concentrações diminuem continuamente ao longo do tempo, e a velocidade de declínio inicialmente é acentuada, mas se torna mais suave ao longo do tempo).

4. Muitos anestésicos parecem ter três fases distintas (Fig. 2-10).
 - a. Há uma fase de “distribuição rápida”, que começa imediatamente após a injeção em bôlus. Movimentos muito rápidos do fármaco do plasma para tecidos que se equilibram rapidamente caracterizam essa fase.
 - b. Frequentemente, há uma segunda fase de “distribuição lenta”, que é caracterizada pelo movimento do fármaco para dentro de tecidos, que se equilibram mais lentamente, e o retorno do fármaco para o plasma de tecidos que se equilibram mais rapidamente.
 - c. Particular característica da fase terminal de eliminação é que a concentração no plasma é menor do que as concentrações tissulares, e a proporção relativa do fármaco no plasma e os volumes periféricos de distribuição permanecem constantes. Durante essa “fase terminal”, o fármaco volta de volumes de distribuição rápido e lento para o plas-

ma e é removido permanentemente do plasma pelo metabolismo ou por excreção.

- C. **O curso de tempo do efeito do fármaco.** O plasma não é o local do efeito dos anestésicos. Há um lapso de tempo entre a concentração plasmática e a concentração do fármaco no sítio efector (Figs. 2-11 a 2-13).

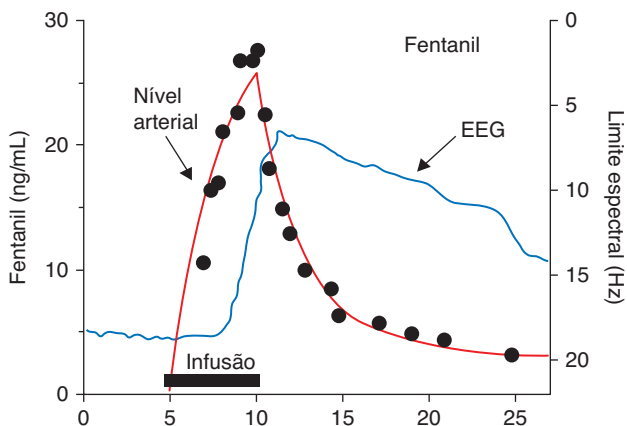
D. **Cálculo da dose**

1. **Dose em bólus.** As abordagens convencionais para calcular uma dose em bólus são delineadas para produzir uma concentração plasmática específica. Isso faz pouco sentido porque o plasma não é o sítio efector do fármaco. Conhecendo o k_{el} (a constante de velocidade para eliminação do fármaco do sítio efector) de um anestésico IV, é possível estabelecer um esquema de dose que produza a concentração desejada *no sítio efector do fármaco* (evita uma superdosagem) (Tabela 2-2).
2. **Velocidade de infusão de manutenção.** A melhor abordagem é por meio do uso de infusão alvo-controlada. Com esse procedimento, o usuário ajusta a concentração desejada no plasma ou no sítio efector. Com base na farmacocinética do fármaco e na relação matemática entre as covariáveis do paciente (peso, idade e gênero) e parâmetros farmacocinéticos individuais, o computador calcula a dose de fármaco necessária para atingir rapidamente a concentração desejada e depois mantê-la (Fig. 2-14).
3. **Meia-vida contexto-dependente** é o tempo para a concentração plasmática diminuir em 50% a partir de uma infusão que mantenha uma concentração constante. A meia-vida contexto-dependente aumenta com durações maiores da infusão porque leva mais tempo para as concentrações diminuírem se o fármaco se acumulou nos tecidos periféricos (Figs 2-15 e 2-16). A meia-vida contexto-dependente e os tempos de redução no sítio efector são mais úteis do que a meia-vida de eliminação na caracterização das respostas clínicas aos fármacos.

XIV. Farmacodinâmica é o estudo da sensibilidade intrínseca ou responsividade do corpo a um fármaco e os mecanismos pelos quais esses efeitos ocorrem (o que o fármaco faz com o corpo).

- A. As relações entre estrutura-atividade ligam as ações dos fármacos com suas estruturas químicas e facilitam a elaboração de fármacos com propriedades farmacológicas mais desejáveis.
1. A sensibilidade intrínseca é determinada por meio da mensuração das concentrações plasmáticas de um fármaco necessárias para produzir respostas farmacológicas específicas.

A



B

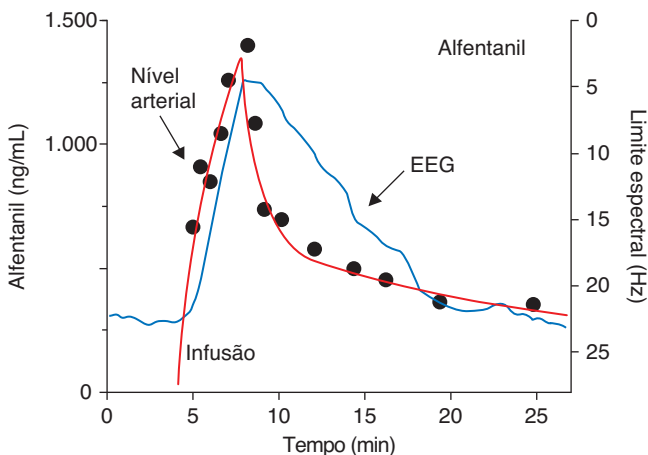


FIGURA 2-11 Concentrações arteriais de fentanil e de alfentanil (círculos) e resposta eletrocardiográfica (EEG) (linha irregular) a uma infusão intravenosa. O alfentanil mostra um retardo de tempo menor entre a elevação e a queda da concentração arterial e a elevação e a queda da resposta do EEG do que o fentanil, porque ele se equilibra com o cérebro mais rapidamente.

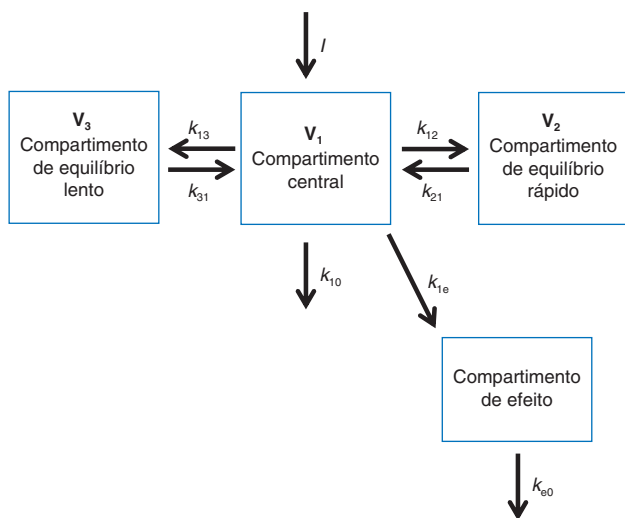


FIGURA 2-12 O modelo de três compartimentos de um sítio efector adicional para responder pelo retardo no equilíbrio entre a concentração plasmática e o efeito de fármaco observado. O sítio efector tem um volume negligenciável. Como resultado, o único parâmetro que afeta o retardo é k_{e0} .

2. A sensibilidade intrínseca aos fármacos varia entre os pacientes e no próprio paciente ao longo do tempo com o envelhecimento. Como resultado, em concentrações plasmáticas similares de um fármaco, alguns pacientes mostram uma resposta terapêutica, outros não mostram nenhuma resposta e, em outros, ocorre toxicidade.
- B. Relação Concentração *versus* Resposta.** A relação mais importante em farmacologia é a curva de concentração (ou dose) *versus* resposta (Fig. 2-17). Essa é a relação independente de tempo entre a exposição ao fármaco (eixo x) e o efeito medido (eixo y).
- C. Potência e eficácia**
1. Os clínicos frequentemente usam a potência para se referir à dose relativa de dois fármacos, como a potência relativa do fentanil e da morfina (o problema com essa definição é que quando os fármacos têm tempos muito diferentes, a potência relativa varia dependendo do tempo da medida).

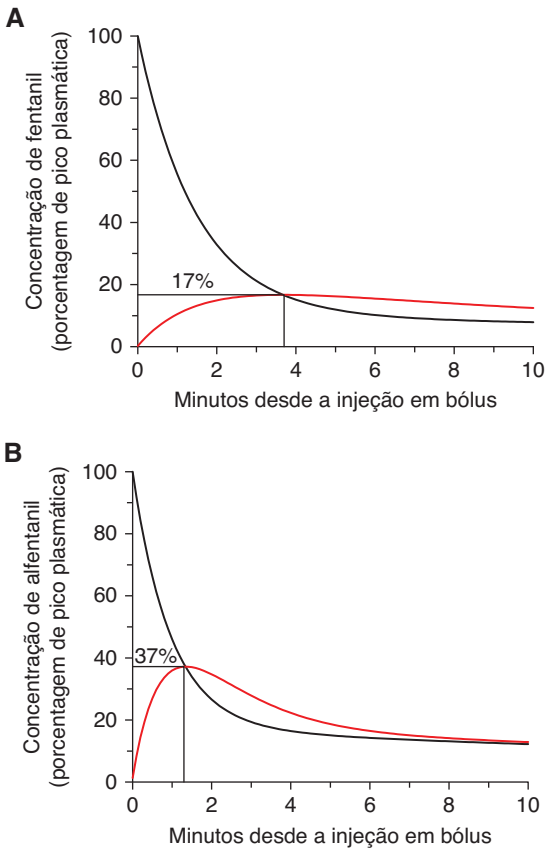


FIGURA 2-13 Concentrações no plasma (*linha preta*) e no sítio efetor (*linha vermelha*) após uma dose em bólus de fentanil (A) e de alfentanil (B).

- a. De uma perspectiva farmacológica, a potência é descrita de forma mais lógica em termos da relação entre concentração e resposta (um fármaco com uma curva de concentração vs. resposta com desvio para a esquerda [C_{50} mais baixo] é considerado mais potente, e um fármaco com uma curva dose vs. resposta desviada para a direita é menos potente) (Fig. 2-18).

TABELA 2-2

O tempo até o efeito máximo e $t_{1/2} k_{eo}$ após uma dose em bólus

Fármaco	Tempo até o efeito máximo do fármaco (min)	$t_{1/2} k_{eo}$ (min) ^a
Fentanil	3,6	4,7
Alfentanil	1,4	0,9
Sufentanil	5,6	3,0
Remifentanil	1,6	1,3
Propofol	2,2	2,4
Tiopental	1,6	1,5
Midazolam	2,8	4,0
Etomidato	2,0	1,5

^a $t_{1/2} k_{eo} = 0,693/k_{eo}$, a meia-vida do sítio efetor, onde k_{eo} é a velocidade constante para eliminação do fármaco no sítio efetor do fármaco, e $t_{1/2} k_{eo}$ é o tempo necessário para a concentração no sítio efetor do fármaco cair até a metade do seu valor.

Reutilizada de Glass PSA, Shafer S, Reves JG. Intravenous drug delivery systems. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, et al, eds. *Miller's Anesthesia*. 7ª ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010, com permissão.

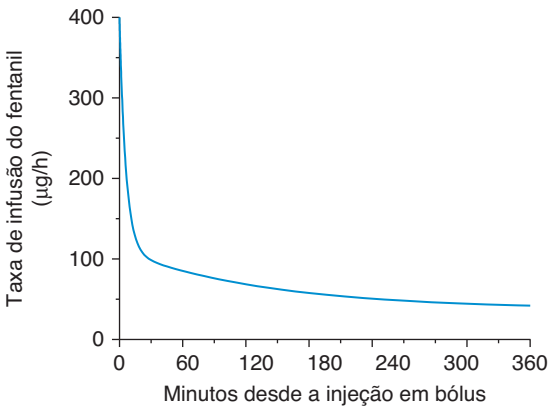


FIGURA 2-14 A velocidade de infusão do fentanil necessária para manter uma concentração plasmática de 1 µg/h. A velocidade começa bastante elevada, porque o fentanil é avidamente capturado pela gordura corporal. A velocidade de infusão necessária diminui à medida que a gordura se equilibra com o plasma.

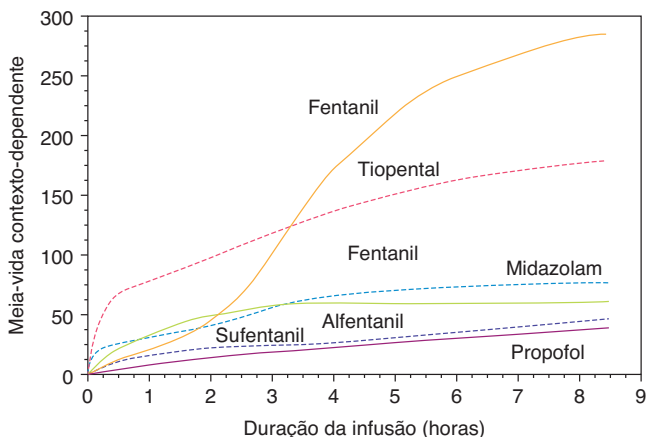


FIGURA 2-15 A meia-vida contexto-dependente como uma função da duração da infusão medicamentosa intravenosa para fentanil, alfentanil, sufentanil, propofol, midazolam e tiopental. (De Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992;76:334–341, com permissão.)

- b. Para ser exato, a potência deve ser definida em termos de um efeito de fármaco específico (50% do efeito máximo de um agonista completo).
 2. A eficácia é uma medida da capacidade intrínseca de um fármaco de produzir um determinado efeito fisiológico ou clínico (Fig. 2-19).
 3. A eficácia se refere à posição da curva de concentração *versus* resposta no eixo y, ao passo que a potência se refere à concentração relativa do fármaco para uma resposta particular no eixo y.
- D. **Dose efetiva e dose letal.** A DE_{50} é a dose necessária de um fármaco para produzir um efeito específico desejado em 50% dos indivíduos em uso do fármaco. A DL_{50} é a dose necessária de um fármaco para produzir a morte em 50% dos pacientes (ou, mais frequentemente, animais) em uso do fármaco. O índice terapêutico é o coeficiente entre a DL_{50} e a DE_{50} (DL_{50}/DE_{50}) (Fig. 2-20).

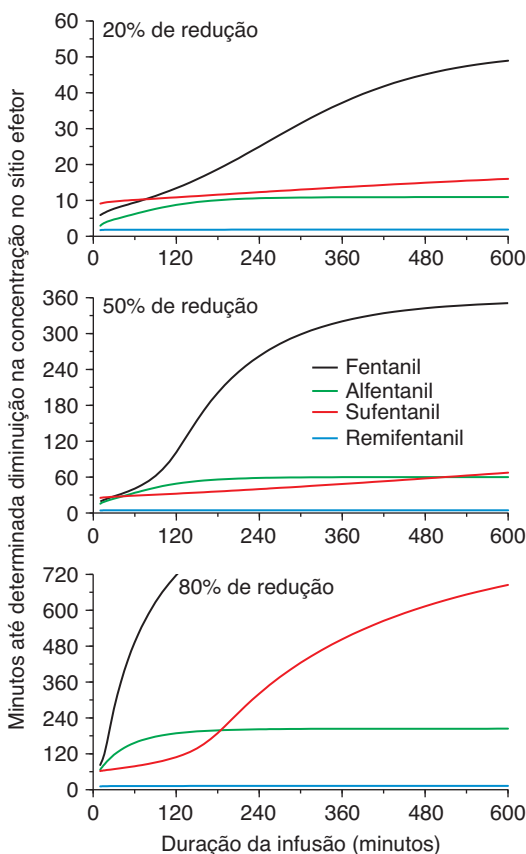


FIGURA 2-16 Tempos de diminuição no sítio efector. Os tempos de redução de 20, 50 e 80% para fentanil (*preto*), alfentanil (*verde*), sufentanil (*vermelho*) e remifentanil (*azul*). Quando há desequilíbrio plasmático substancial no sítio efector, o tempo de redução no sítio efector irá fornecer uma melhor estimativa do tempo necessário para recuperação do que a meia-vida contexto-dependente.

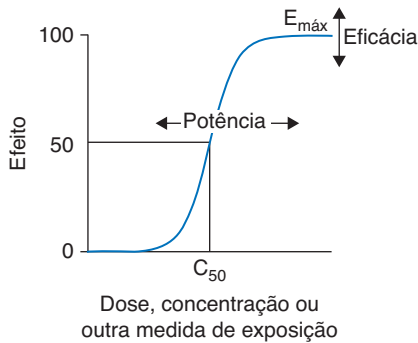


FIGURA 2-17 Exposição medicamentosa (dose, concentração, etc.) *versus* relação com o efeito medicamentoso. A potência se refere à posição da curva ao longo do eixo x. A eficácia se refere à posição do efeito máximo sobre o eixo y.

XV. Interações medicamentosas

A. Ações em diferentes receptores

1. Os opioides reduzem de forma potente a concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios necessária para suprimir os movimentos à estimulação nociva (Figs. 2-21 e 2-22). Mesmo com grandes doses de opioides, alguns componentes

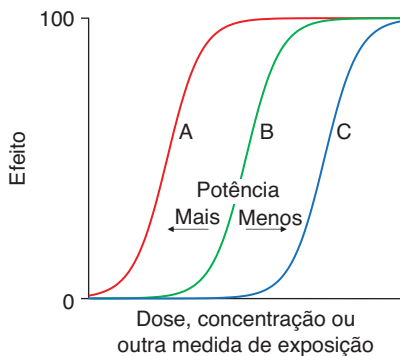


FIGURA 2-18 Relação entre dose e resposta para três fármacos com potências diferentes. O fármaco A é o mais potente, e o fármaco C é o menos potente.

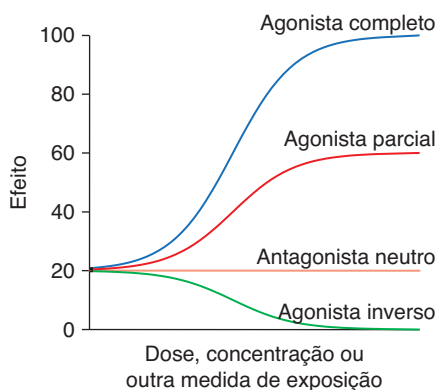


FIGURA 2-19 Curvas de concentração *versus* resposta para fármacos com eficácias diferentes. Embora a C_{50} de cada curva seja a mesma, o agonista parcial é menos potente do que o agonista completo devido à eficácia reduzida.

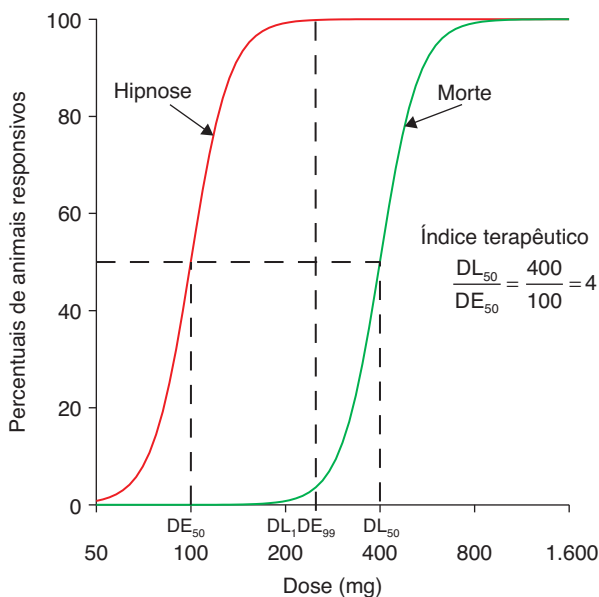


FIGURA 2-20 Análise para determinar a DL_{50} , a DL_{99} e o índice terapêutico de um fármaco.

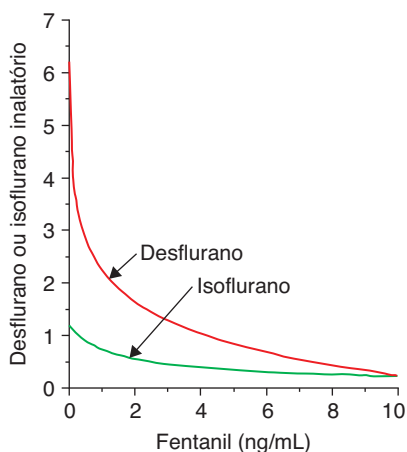


FIGURA 2-21 Interação entre fentanil e isoflurano ou desflurano sobre a concentração alveolar mínima necessária para suprimir o movimento ao estímulo nocivo.

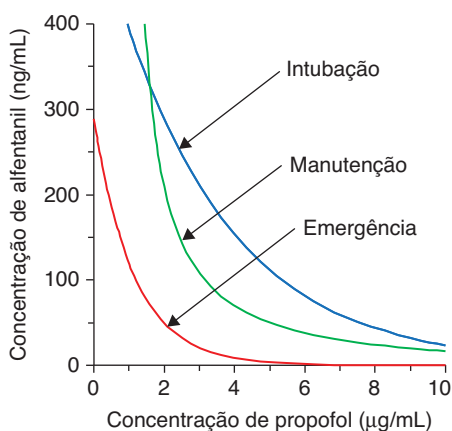


FIGURA 2-22 Interação do propofol com alfentanil sobre a concentração necessária para suprimir a resposta à intubação, manter a não responsividade durante a cirurgia e depois acordar da cirurgia.

hipnóticos precisam ser adicionados ao anestésico para impedir os movimentos.

2. A interação entre pares de fármacos IVs e entre fármacos IVs e anestésicos inalatórios é, em geral, sinérgica.

XVI. Estereoquímica é o estudo de como as moléculas são estruturadas em três dimensões.

- A. Quiralidade é a base estrutural do *enantiomerismo*. Os enantiômeros (substâncias de forma oposta) são pares de moléculas que existem em duas formas que são imagem em espelho uma da outra (mão direita e esquerda), mas não podem ser sobrepostas.
 1. Um par de enantiômeros é distinguido pela direção na qual, quando dissolvido em solução, eles giram à luz polarizada, quer seja em sentido horário (dextrorrotatório, d[+]) ou anti-horário (levorrotatório, l[-]).
 2. Estes sinais de rotação observados, d(+) e l(-), frequentemente são confundidos com as designações D e L usadas na química das proteínas e carboidratos.
 3. A característica da rotação da luz polarizada é a origem do termo *isômero óptico*. Quando os dois enantiômeros são apresentados em proporções iguais (50:50), eles são chamados de *mistura racêmica*.
 4. A convenção mais aplicável e não ambígua para designar isômeros é a classificação *sinister* (S) e *rectus* (R), que especifica a configuração absoluta no nome do composto.
- B. Interações moleculares, que são a base mecânica da farmacocinética e da farmacodinâmica, são estereossletivas (diferença relativa entre os enantiômeros) ou estereoespecíficas (diferença absoluta entre os enantiômeros). A hipótese de “fechadura e chave” da atividade do substrato enzimático enfatiza que os sistemas biológicos são inerentemente estereoespecíficos.
 1. A extensão farmacológica deste conceito é que os fármacos podem interagir com outros componentes biológicos em uma forma geometricamente específica.
 2. Farmacologicamente, nem todos os enantiômeros são criados iguais. Eles podem exibir diferenças na absorção, na distribuição, na eliminação, na potência e na toxicidade (interações medicamentosas). Os enantiômeros podem até antagonizar os efeitos um do outro.
- C. A administração de uma mistura medicamentosa racêmica pode, de fato, representar farmacologicamente dois fármacos diferentes com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas distintas.
 1. Os dois enantiômeros da mistura racêmica podem ter velocidades diferentes na absorção, no metabolismo e na excreção,

bem como afinidades diferentes pelos locais de ligação com o receptor. Embora apenas um enantiômero seja terapeuticamente ativo, é possível que o outro enantiômero contribua para os efeitos colaterais.

2. O isômero terapeuticamente inativo em uma mistura racêmica deve ser considerado uma impureza.
- D. Estudos sobre misturas racêmicas podem ser cientificamente falhos se os enantiômeros tiverem farmacocinética ou farmacodinâmica diferentes. Estima-se que um terço dos fármacos em uso clínico seja administrado como misturas racêmicas. Estudos com fármacos específicos para enantiômeros provavelmente se tornarão mais comuns no futuro.

E. Aspectos clínicos da quiralidade

1. A maioria dos anestésicos inalatórios é quiral (a exceção é o sevoflurane). A maioria das evidências sugere que os efeitos seletivos dos enantiômeros para os anestésicos voláteis são relativamente fracos em contraste com evidências muito mais fortes para interações específicas com o receptor dos fármacos para anestésicos IVs.
2. Os anestésicos locais, incluindo mepivacaína, prilocaína e bupivacaína, têm um centro de assimetria molecular.
 - a. Além das diferenças na farmacocinética, a toxicidade cardíaca da bupivacaína parece ser devida predominantemente ao isômero R da bupivacaína.
 - b. A ropivacaína é o enantiômero S de um homólogo da bupivacaína que diminuiu a toxicidade cardíaca.
3. O enantiômero S (+) da cetamina é mais potente do que a forma R (-) e também menos provável de produzir delírio de emergência.

F. Variabilidade individual

1. Após a administração de doses idênticas, alguns pacientes podem ter efeitos adversos clinicamente significativos, e outros podem não exibir resposta terapêutica. Parte dessa diversidade de resposta pode ser relacionada às diferenças na velocidade de metabolismo do fármaco, particularmente pelas enzimas da família do citocromo P450 (Tabela 2-3).
2. A incorporação da farmacogenética na clínica médica pode se tornar útil para prever a resposta dos pacientes aos fármacos.
3. Na prática clínica, o impacto da variabilidade interpacientes pode ser mascarado pela administração de altas doses de um fármaco (administração de 2-3 x DE_{50} de um fármaco bloqueador neuromuscular adespolarizante).
4. É uma prática comum em anestesia administrar fármacos em proporção ao peso corporal, embora os princípios

TABELA 2-3**Eventos responsáveis por variações nas respostas aos fármacos entre indivíduos**

Farmacocinética

Biodisponibilidade

Função renal

Função hepática

Função cardíaca

Idade do paciente

Farmacodinâmica

Atividade enzimática

Diferenças genéticas

Interações medicamentosas

farmacocinéticos e farmacodinâmicos possam não apoiar essa prática.

5. Em tentativas de minimizar a variabilidade interindividual, sistemas de infusão computadorizados (sistemas de infusão alvo-controlados) foram desenvolvidos para fornecer fármacos IVs.

G. Pacientes idosos

1. Em pacientes idosos, as variações na resposta medicamentosa refletem, mais provavelmente, (a) redução do débito cardíaco (DC), (b) aumento do conteúdo de gordura, (c) diminuição da ligação proteica e (d) diminuição da função renal.
2. O envelhecimento não parece estar acompanhado por alteração na responsividade dos receptores.

H. Atividade enzimática. As alterações na atividade enzimática, como a refletida pela indução da enzima, podem ser responsáveis por variações nas respostas medicamentosas entre os indivíduos.

I. Distúrbios genéticos

1. As variações nas respostas aos fármacos entre os indivíduos devem-se, em parte, às diferenças genéticas que também podem afetar a sensibilidade do receptor. As variações genéticas nas vias metabólicas (acetiladores rápidos vs. lentos) podem ter implicações clínicas importantes.
2. Exemplos de doenças que são reveladas por fármacos incluem (a) enzima colinesterase atípica revelada por bloqueio neuromuscular prolongado após administração de succinilcolina ou mivacurium e (b) hipertermia maligna deflagrada pela succinilcolina ou anestésicos voláteis.

- J. Interação medicamentosa ocorre quando um fármaco altera a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco administrado concomitantemente. As interações medicamentosas podem refletir alterações na farmacocinética (aumento do metabolismo dos fármacos bloqueadores neuromusculares em pacientes em uso crônico de anticonvulsivantes) ou farmacodinâmicas (diminuição na necessidade dos anestésicos voláteis produzida pelos opioides).
1. O resultado final de uma interação medicamentosa pode ser aumento ou diminuição do efeito de um ou ambos os fármacos, levando a efeitos desejados ou indesejados.
 2. O potencial para interações medicamentosas no período perioperatório é maior considerando o grande número de fármacos de diferentes classes químicas que provavelmente são parte do manejo anestésico.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Neurofisiologia

O aspecto mais surpreendente do milagre diário da anestesia é a capacidade de desligar a consciência, permitindo, assim, o prosseguimento da cirurgia, e, em seguida, restaurar novamente a consciência de uma maneira controlada. Recentes avanços na neurofisiologia fornecem *insight* sobre a interação dos medicamentos com receptores em todo o sistema nervoso para mediar a anestesia e a analgesia.

I. Como os nervos trabalham

- A. Os **neurônios** são os elementos básicos do processamento rápido de sinais dentro do organismo. Um neurônio é constituído de um corpo celular, também denominado *soma*, de dendritos e da fibra nervosa, também denominada *axônio* (Figs. 3-1 e 3-2).
- B. **Classificação de fibras nervosas aferentes**
 - 1. Fibras nervosas são denominadas *aferentes* quando transmitem impulsos dos receptores periféricos para o sistema nervoso central (SNC) e *eferentes* quando transmitem impulsos do SNC para a periferia. Fibras nervosas aferentes são classificadas como A, B e C, com base no diâmetro e na velocidade de condução de impulsos nervosos (Tabela 3-1).
 - 2. A mielina que circunda as fibras nervosas A e B atua como um isolante que impede o fluxo de íons através das membranas nervosas. As fibras tipo C são desmielinizadas. A bainha de mielina é interrompida aproximadamente a cada 1 a 2 mm pelos nós de Ranvier (ver Fig. 3-1).
 - 3. Essa excitação sucessiva dos nós de Ranvier por um potencial de ação que salta entre nós sucessivos é denominada *condução saltatória*. A condução saltatória permite um aumento de 10 vezes na velocidade da transmissão nervosa.

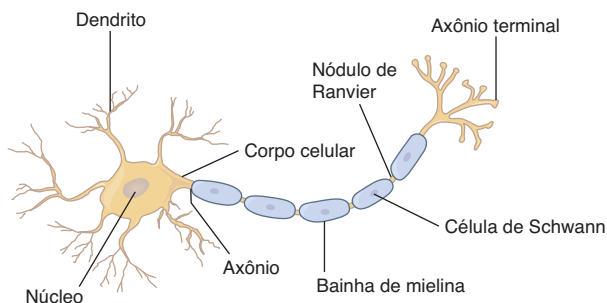


FIGURA 3-1 Anatomia de um neurônio.

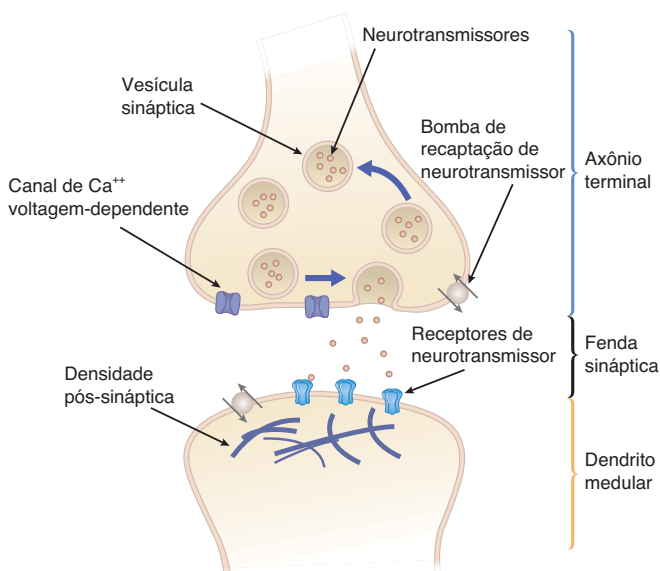


FIGURA 3-2 Estrutura básica da sinapse. O sinal chega ao axônio terminal, onde provoca a liberação de neurotransmissores para dentro da sinapse. Esses cruzam a fenda sináptica, onde podem ou não resultar em uma propagação do sinal. Muitas sinapses simplesmente excitam a célula pós-sináptica ou a inibem, sem realmente desencadear um potencial de ação.

TABELA 3-1				
Classificação das fibras nervosas periféricas				
	Mielinizadas	Diâmetro da fibra (mm)	Velocidade de condução (m/s)	Função
A- α	Sim	12-20	70-120	Inervação dos músculos esqueléticos Propriocepção
A- β	Sim	5-12	30-70	Toque Pressão
A- γ	Sim	3-6	15-30	Tônus muscular esquelético
A- δ	Sim	2-5	12-30	Dor rápida Toque Temperatura
B	Sim	3	3-15	Fibras autônomas pré-ganglionares
C	Não	0,4-1,2	0,5-2,0	Dor lenta Toque Temperatura Fibras simpáticas pós-ganglionares
				Sensibilidade a anestésicos locais (subaracnoide, procaina, %)
				1
				1
				1
				0,5
				0,25
				0,5

C. Avaliação da função do nervo periférico

1. Os estudos de condução nervosa são úteis na localização e na avaliação da disfunção de nervo periférico.
2. O exame eletromiográfico é útil para determinar a etiologia da disfunção neurológica que pode ocorrer após a cirurgia.

D. Potencial de ação

1. Existem potenciais elétricos em quase todas as membranas celulares, refletindo, principalmente, a diferença nas concentrações transmembrana dos íons sódio e potássio.
2. A diferença de voltagem resultante na membrana celular é denominada *potencial da membrana em repouso*. O citoplasma é eletricamente negativo (em geral, 60-80 mV) em relação ao líquido extracelular (Fig. 3-3).

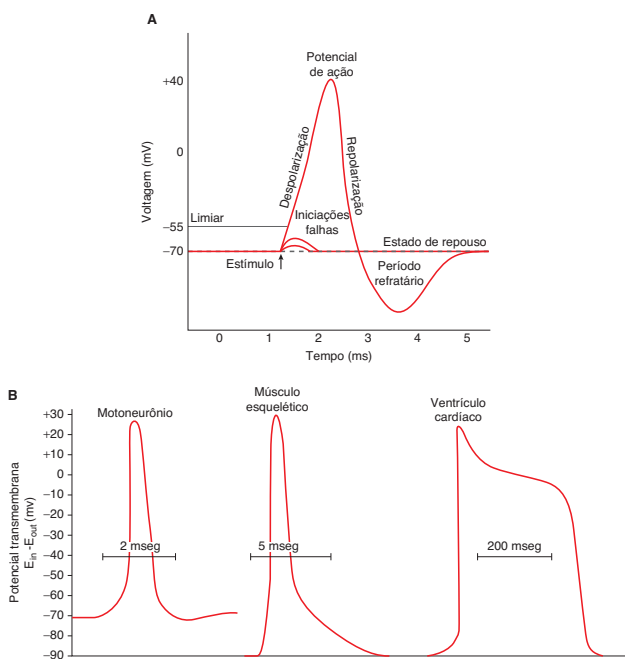


FIGURA 3-3 **A.** Os elementos do potencial de ação. **B.** O potencial transmembrana e a duração do potencial de ação variam de acordo com o local tissular. (De Berne RM, Levy MN, Koeppen B, et al. *Physiology*. 5ª ed. St. Louis, MO: Mosby; 2004, com permissão.)

3. Um potencial de ação é a alteração rápida no potencial transmembrana, decorrente da abertura dos canais de sódio (*despolarização*) e do influxo rápido dos íons sódio até atingir a concentração do gradiente, revertendo a carga negativa líquida dentro da célula. O potencial de repouso da membrana é restaurado pelo fechamento dos canais de sódio e pela abertura dos canais de potássio (*repolarização*) após o término do potencial de ação.
- E. A **propagação de potenciais de ação** por todo o axônio do nervo é a base da transmissão rápida do sinal ao longo das células nervosas. O tamanho e a forma do potencial de ação variam entre os tecidos excitáveis (ver Fig. 3-3B).
- F. **Potenciais anormais de ação**
1. Uma deficiência de íons cálcio no líquido extracelular (hipocalcemia) impede o fechamento dos canais de sódio entre potenciais de ação (tetania).
 2. Baixas concentrações de íons potássio no líquido extracelular aumentam a negatividade do potencial de membrana em repouso, resultando em hiperpolarização e diminuição da excitabilidade da membrana.
 3. Anestésicos locais reduzem a permeabilidade das membranas celulares nervosas a íons sódio, impedindo a formação de um potencial limiar necessário para a geração de um potencial de ação.
- G. **Neurotransmissores e receptores**
1. Neurotransmissores são mediadores químicos que são liberados na fenda sináptica em resposta à chegada de um potencial de ação na terminação nervosa. A liberação de neurotransmissores voltagem-dependente e do influxo de íons cálcio nos terminais pré-sinápticos (ver Fig. 3-2).
 2. Os neurotransmissores podem ser excitatórios ou inibitórios, dependendo da seletividade do íon da proteína receptora (Tabela 3-2).

TABELA 3-2**Substâncias químicas que atuam nas sinapses como neurotransmissores**

Glutamato	Gastrina
Acetilcolina	Ácido γ -aminobutírico
Norepinefrina	Dopamina
Glicina	Epinefrina
Endorfinas	Substância P
Serotonina	Vasopressina
Histamina	Prolactina
Ocitocina	Peptídeo intestinal vasoativo
Colecistoquinina	Glucagon

3. Os anestésicos voláteis produzem um amplo espectro de ações, refletido em sua capacidade de modificar a neurotransmissão inibitória, bem como excitatória em locais pré-sinápticos e pós-sinápticos dentro do SNC. O mecanismo exato desses efeitos ainda é incerto. É provável que os anestésicos voláteis interajam com sistemas neurotransmissores múltiplos por meio de vários mecanismos.
- H. **Receptores acoplados à proteína G** (Fig. 3-4). O local de reconhecimento situa-se na face externa da membrana celular para facilitar o acesso de ligantes endógenos hidrossolúveis e medicamentos exógenos, e o local catalítico situa-se na face interna da membrana celular.
1. Proteínas G_α podem ser estimuladoras, promovendo uma reação enzimática específica dentro da célula, ou inibidoras, deprimindo uma reação enzimática específica.
 - a. Receptores β -adrenérgicos se acoplam a proteínas G_{α_s} estimuladoras e aumentam a atividade da adenililciclase.

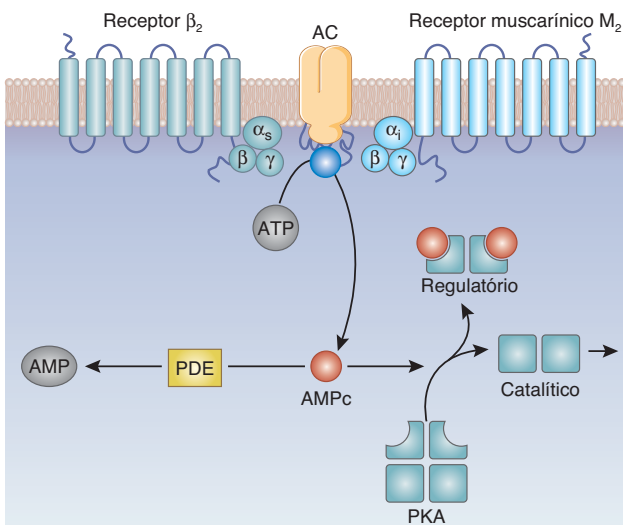


FIGURA 3-4 Diagrama esquemático mostrando receptores acoplados à proteína G, o receptor β_2 -adrenérgico, que regula positivamente a adenililciclase (AC), e o receptor muscarínico M_2 , que regula negativamente a adenililciclase. Os efeitos desses receptores acoplados à proteína G são então mediados por meio da concentração intercelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). (Modificada de Pierre S, Eschenhagen T, Geisslinger G, et al. Capturing adenylyl cyclases as potential drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:321-335.)

- b. Receptores opioides estão associados a proteínas G_{ai} inibitórias que diminuem a atividade da adenililciclase.
 - c. Ao regular o nível de atividade da adenililciclase, os receptores adrenérgicos e opioides modulam o nível interno de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), que funciona como um segundo mensageiro intercelular (ver Fig. 3-4).
2. Muitos hormônios e medicamentos atuam por meio de receptores acoplados à proteína G, incluindo catecolaminas, opioides, anticolinérgicos e anti-histamínicos.
 - a. A **dopamina** representa mais de 50% do conteúdo de catecolaminas do SNC, com altas concentrações nos gânglios basais. A dopamina pode ser inibitória ou excitatória, dependendo do receptor dopaminérgico específico ativado. Ela é importante para os centros de compensação cerebral e desempenha um papel fundamental na adição a drogas.
 - b. A **norepinefrina** está presente em grandes quantidades no sistema de ativação reticular e no hipotálamo, onde desempenha um papel-chave no sono natural e na analgesia.
 - c. A **substância P** é um neurotransmissor excitatório liberado por terminações de fibras da dor que fazem sinapse na substância gelatinosa da medula espinal.
 - d. Endorfinas são peptídeos opioides endógenos agonistas (atuam através do receptor μ opioide, o mesmo receptor responsável pelos efeitos dos opioides exógenos).
- I. **Canais iônicos.** Existem três tipos básicos de canais iônicos: (a) os receptores de canais iônicos ionotrópicos dependentes de ligantes, (b) os canais iônicos voltagem-dependentes e (c) os canais iônicos dependentes de outros tipos de regulação.
 1. **Canais iônicos dependentes de ligantes** são complexos de subunidades de proteína que atuam como portais comutáveis para íons (envolvidos principalmente com a transmissão sináptica rápida entre células excitáveis).
 - a. **Canais iônicos excitatórios dependentes de ligantes** fazem com que o interior da célula se torne menos negativo, ao facilitar o fluxo de cátions para dentro da célula (acetilcolina [ACh], glutamato, serotonina).
 - b. **Canais iônicos inibitórios dependentes de ligantes** fazem com que o interior da célula se torne menos negativo, ao facilitar o fluxo de cloreto para dentro da célula. Os canais de potássio que facilitam o efluxo de íons potássio também são inibitórios (ácido γ -aminobutírico [GABA], glicina).
 2. **Canais iônicos inibitórios voltagem-dependentes** são subunidades proteicas complexas que atuam como portais comu-

táveis sensíveis ao potencial de membrana através de cujas células os íons podem passar (abertas ou fechadas em resposta a alterações na voltagem nas células das membranas celulares).

- a. Canais de sódio voltagem-dependentes são o local de ação anestésica (anestésicos locais bloqueiam a condução neural bloqueando a passagem de sódio através do canal de sódio voltagem-dependente).
- b. O canal de potássio associado com o gene humano relacionado com o *éter a-go-go* (hERG) é sensível a muitos medicamentos e é responsável pela morte súbita por drogas que predispõe o paciente a *torsades de pointes* (a inibição do canal de potássio hERG é a razão para a advertência de tarja preta na embalagem de droperidol).

J. Concentração de receptor

1. Receptores em membranas celulares não são componentes estáticos das células.
2. Concentrações circulantes excessivas de ligantes frequentemente resultam em redução na densidade de receptores-alvo nas membranas celulares (excesso de norepinefrina circulante em pacientes com feocromocitoma leva a *down regulation* dos receptores β -adrenérgicos).

K. A sinapse

1. Estrutura

- a. A sinapse funciona como um diodo que transmite o potencial de ação da membrana pré-sináptica para a membrana pós-sináptica através da fenda sináptica (Fig. 3.5).
- b. O cálcio desencadeia a fusão da vesícula com a célula da membrana e a liberação do neurotransmissor para dentro da fenda sináptica através de exocitose, resultando na extrusão dos conteúdos das vesículas sinápticas.

2. **Modulação sináptica.** O potencial transmembrana de repouso dos neurônios no SNC é de cerca de -70 mV, inferior aos -90 mV em grandes fibras nervosas periféricas e músculos esqueléticos.
3. O **retardo sináptico** reflete o tempo para a liberação do neurotransmissor da varicosidade sináptica, difusão do neurotransmissor para o receptor pós-sináptico e a subsequente alteração na permeabilidade da membrana pós-sináptica a diversos íons.
4. **Fadiga sináptica** é a redução no número de descargas pela membrana pós-sináptica quando sinapses excitatórias são repetitiva e rapidamente estimuladas (reduz a excitabilidade cerebral excessiva que pode acompanhar uma convulsão, atuando, assim, como um mecanismo de proteção contra a atividade neuronal excessiva).

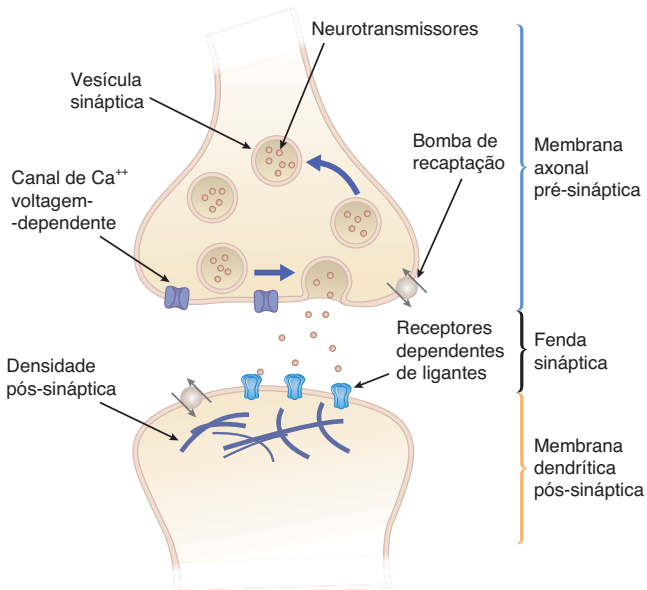


FIGURA 3-5 Estrutura da sinapse. Os axônios normalmente têm muitas sinapses, e não apenas a única sinapse apresentada de modo convencional nesta figura. A membrana pré-sináptica envolve as vesículas sinápticas, que contêm os neurotransmissores, a bomba de recaptação, que remove o neurotransmissor após a transmissão sináptica, e o canal de cálcio voltagem-dependente, que responde ao potencial de ação que entra. A densidade pós-sináptica contém múltiplas proteínas e receptores e parece ser responsável pela organização da estrutura dos receptores na sinapse.

- a. Presume-se que o mecanismo da fadiga sináptica seja a exaustão dos depósitos de neurotransmissores nas vesículas sinápticas.
- b. A fadiga sináptica é revelada na junção neuromuscular na miastenia grave, quando a imensa reserva para a transmissão neuromuscular é limitada pela lesão autoimune pré- ou pós-sináptica.
5. **Fatores que influenciam a responsividade neuronal.** Os neurônios são altamente sensíveis a alterações no pH dos líquidos intersticiais circundantes (a alcalose aumenta a excitabilidade neuronal, e a acidose deprime a excitabilidade neuronal).

II. Sistema nervoso central. O cérebro, o tronco cerebral e a medula espinhal constituem o SNC (Fig. 3-6).

- A. **Hemisférios cerebrais.** Os dois hemisférios cerebrais, conhecidos como *córtex cerebral*, constituem a maior parte do cérebro humano. As regiões do córtex cerebral são classificadas como sensorial, motora, visual, auditiva e olfativa, dependendo do tipo de informação processada. Os termos *frontal*, *temporal*, *parietal* e *occipital* designam as posições do córtex cerebral (Fig. 3-7).
- B. **Anatomia do córtex cerebral**
1. **Áreas topográficas.** A área do córtex cerebral para as quais os sinais sensoriais periféricos são projetados é denominada *córtex somatossensorial* (ou somestésico) (ver Fig. 3-7). O córtex motor está organizado em áreas topográficas correspondentes às diferentes regiões dos músculos esqueléticos.
 2. **Corpo caloso.** Os dois hemisférios do córtex cerebral, exceto as porções anteriores dos lobos temporais, estão conectados por fibras situadas no corpo caloso. O corpo caloso e a comissura anterior disponibilizam a informação processada ou armazenada de um hemisfério a outro.
- C. **Hemisfério dominante *versus* não dominante.** A função da linguagem e interpretação está geralmente localizada no hemisfério cerebral dominante, e as relações temporoespaciais (a capacidade de reconhecer rostos) estão localizadas no hemisfério não dominante. A destruição do hemisfério cerebral dominante resulta na perda de quase toda a função intelectual.

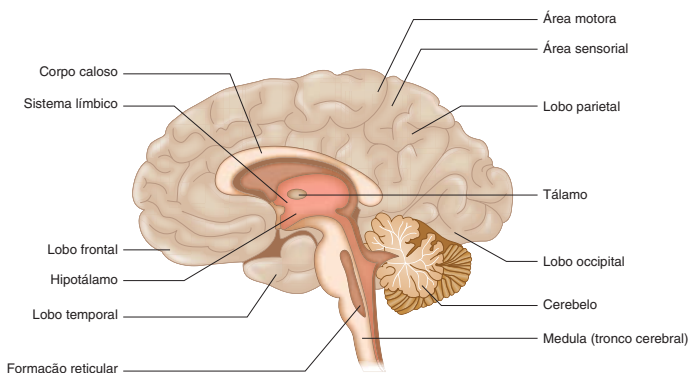


FIGURA 3-6 Anatomia do cérebro.

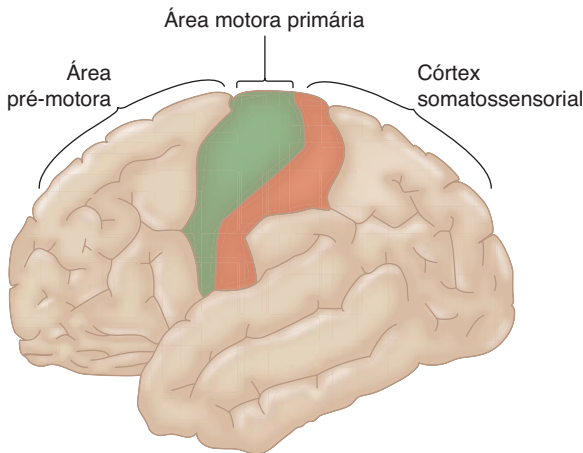


FIGURA 3-7 O córtex sensoriomotor consiste no córtex motor, nas células piramidais (Betz) e no córtex somatossensorial.

- D. **Memória.** O córtex cerebral, especialmente os lobos temporais, serve como local de armazenamento para a informação, que frequentemente é caracterizada como memória.
1. **Memória de curto prazo.** A explicação preferida para a memória de curto prazo é a potencialização pós-tetânica (a estimulação tetânica de uma sinapse durante alguns segundos provoca um aumento da excitabilidade da sinapse, que dura de segundos a horas).
 2. **Memória de longo prazo.** A memória de longo prazo depende de alterações sinápticas estáveis que são induzidas pela experiência. A estabilidade desse sistema é evidenciada pela total inativação do cérebro por hipotermia ou anestesia, sem que ocorra uma perda significativamente detectável da memória a longo prazo.
 - a. A memória a longo prazo parece estar relacionada à potencialização sináptica a longo prazo, mediada por alterações estruturais.
 - b. O mecanismo frequentemente envolve um aumento da expressão dos receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e dos canais de cálcio voltagem-dependentes no neurônio pós-sináptico.
- E. Uma **disfunção cognitiva pós-operatória** (distúrbio de memória) persistindo depois de meses foi descrita em 10% dos pacientes ido-

so submetidos à anestesia geral, sem hipoxemia arterial ou hipotensão sistêmica conhecida.

F. Consciência e memória durante a anestesia

1. A incidência de consciência com memória (memória consciente) após a anestesia geral foi estimada entre 1 e 5 em 1.000 anestésias gerais, dependendo do grupo de risco.
2. Embora a incidência de memória consciente em eventos intraoperatórios seja rara, e o desenvolvimento de um distúrbio por estresse pós-traumático seja ainda mais incomum, o fato de que aproximadamente 20 milhões de anestésias gerais sejam administradas anualmente nos Estados Unidos deve corresponder a 26.000 casos de consciência (0,13% de aproximadamente 20 milhões) a cada ano.
3. O uso de bloqueio neuromuscular é um fator de risco para a consciência na anestesia geral, especialmente a consciência associada com as memórias da dor e complicada pelo distúrbio de estresse pós-traumático.
4. Muitos casos de memória consciente durante a cirurgia podem ser atribuídos a concentrações baixas (intencionais ou não) do anestésico administrado.
5. **Reconhecendo a consciência.** Embora existam diversos métodos de monitorização, a consciência pode ser de difícil diagnóstico em tempo real. Indicadores de consciência (frequência cardíaca [FC], pressão sanguínea e movimentos de músculos esqueléticos) frequentemente são mascarados por medicamentos anestésicos e adjuvantes (bloqueadores β -adrenérgicos) e/ou bloqueadores musculares. Foram introduzidos diversos monitores diferentes baseados em análise eletrencefalográfica e padrões de potenciais evocados somatossensoriais (PESS) na esperança de abordar essa questão.

G. Tronco cerebral. Processos homeostáticos de manutenção da vida são controlados subconscientemente pelo tronco cerebral (controle da pressão arterial sistêmica [PAS] e respiração na medula espinal).

H. Sistema límbico e hipotálamo. Os comportamentos associados a emoções é primariamente uma função de estruturas conhecidas como *sistema límbico* (hipocampo, gânglios basais) localizadas nas regiões basais do cérebro.

I. Gânglios basais

1. Muitos dos impulsos dos gânglios basais são inibitórios, mediados pela dopamina e pelo GABA. O equilíbrio entre contrações musculares esqueléticas agonistas e antagonistas é um papel importante dos gânglios basais.
2. Sempre que ocorre a destruição dos gânglios basais, existe rigidez muscular esquelética associada.

- J. O **sistema reticular ativador** é uma via polissináptica (excitatória e inibitória) que está intimamente relacionada com a atividade elétrica do córtex cerebral. O sistema reticular ativador determina o nível geral da atividade do SNC, incluindo núcleos importantes na determinação da vigília e do sono.
1. **Sono de ondas lentas.** Durante o sono de ondas lentas, a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) diminui, a atividade do sistema nervoso parassimpático (SNP) aumenta e o tônus dos músculos esqueléticos está acentuadamente diminuído. Como resultado, existe uma redução de 10 a 30% na pressão arterial sistêmica, na FC, na frequência respiratória (FR) e na taxa metabólica basal.
 2. Essa forma de sono é caracterizada por sonhos ativos, FC e FR irregulares, e por um padrão dessincronizado de ondas β de baixa voltagem no EEG, similar àquele que ocorre durante a vigília completa (mas não consciente). Independente da inibição da atividade muscular esquelética, os olhos apresentam movimentos rápidos (o sono dessincronizado também é conhecido como *sono paradoxal* ou *sono de movimentos oculares rápidos* [REM]).
- K. O **cerebelo** trabalha subconscientemente para monitorar e provocar respostas corretivas da atividade motora causadas pela estimulação de outras partes do cérebro e medula espinal. O cerebelo é importante para a manutenção do equilíbrio e dos ajustes posturais.
1. **Disfunção do cerebelo**
 - a. Na ausência da função cerebelar, uma pessoa não é capaz de prever prospectivamente como se desenvolverão os movimentos (resultando em superação da marca desejada, passando do ponto).
 - b. Na presença de doença cerebelar, um indivíduo é incapaz de ativar músculos esqueléticos antagonistas que impedem que uma determinada parte de seu corpo se mova inesperadamente em uma direção indesejada.
- L. A **medula espinal** estende-se da medula oblonga até a borda inferior da primeira e, ocasionalmente, da segunda vértebra lombar. Abaixo da medula espinal, o canal vertebral está preenchido pelas raízes nervosas dos nervos lombares e sacrais, denominados, juntos, *cauda equina*.
1. A **substância cinzenta** da medula espinal funciona como o processador inicial dos sinais sensoriais recebidos de receptores somáticos periféricos e como uma estação de retransmissão para enviá-los ao cérebro. Anatomicamente, a substância cinzenta da medula espinal é dividida em cornos anterior, lateral e dorsal, consistindo em nove lâminas separadas e em forma de H quando observadas em secção transversal (Fig. 3-8).

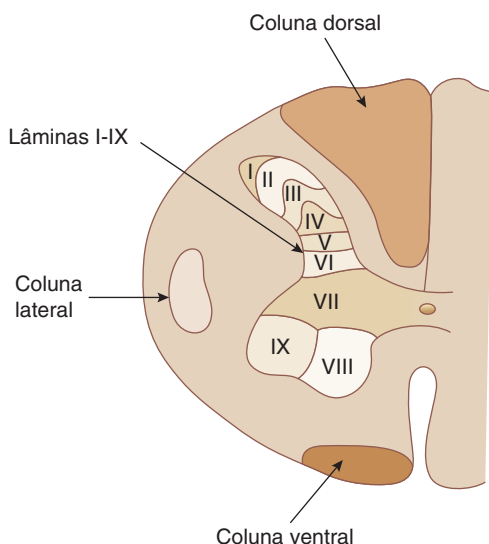


FIGURA 3-8 Representação esquemática de um corte transversal da medula espinal mostrando as lâminas anatômicas I a IX da substância cinzenta da medula espinal, bem como as colunas ascendente dorsal, lateral e ventral sensorial da substância branca da medula espinal.

2. A substância branca da medula espinal é formada pelos axônios que compõem seus respectivos tratos ascendentes e descendentes. Essa área da medula espinal é dividida em coluna dorsal, lateral e ventral (ver Fig. 3-8).
3. **Tratos piramidal e extrapiramidal.** A principal via de transmissão dos sinais motores do córtex cerebral para os neurônios anteriores da medula espinal são os tratos piramidais (corticospinais) (Fig. 3-9).
4. **Nervo espinal**
 - a. Um par de nervos espinais se origina de cada um dos 31 segmentos da medula espinal. Nervos espinais consistem em fibras da raiz ventral (anterior) e dorsal (posterior).
 - b. Cada nervo espinal inerva uma área segmentar da pele denominada *dermatomo* e de uma área do músculo esquelético conhecida como *miótomo*. Um mapa de dermatomos é útil para determinar o nível da lesão medular ou nível de anestesia sensitiva produzido por um anestésico neuroaxial (Fig. 3-10).

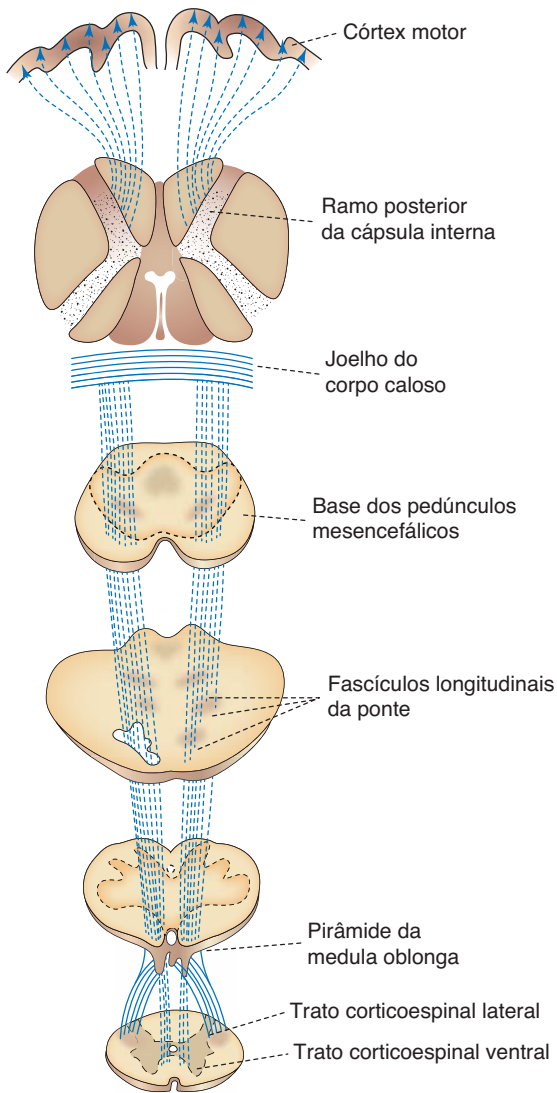


FIGURA 3-9 Os tratos piramidais são as principais vias para a transmissão de sinais motores do córtex cerebral para a medula espinhal.

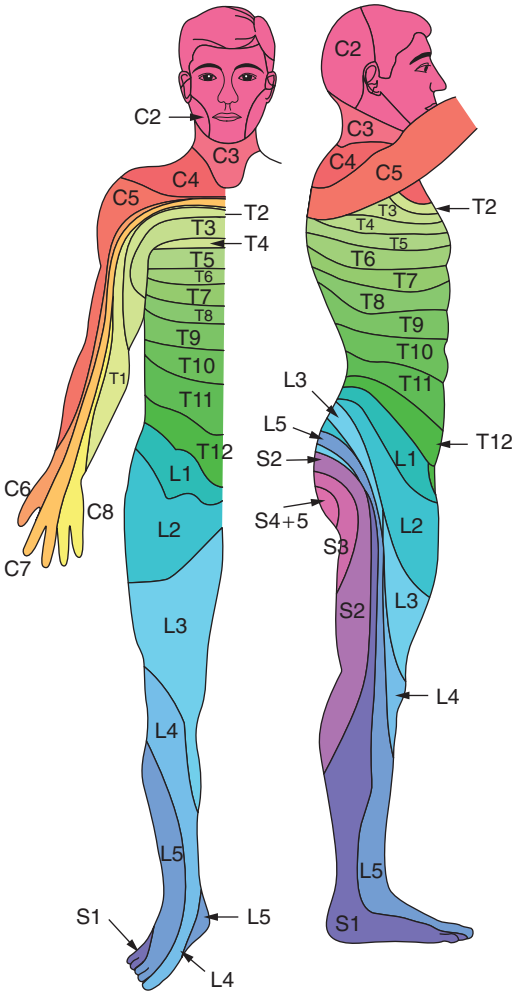


FIGURA 3-10 Mapa de dermatômeros que pode ser usado para avaliar o nível de anestesia sensitiva produzido pela anestesia regional.

5. **Choque medular** é uma manifestação de perda abrupta dos reflexos medulares que ocorre imediatamente após a transecção da medula espinal.
 - a. As manifestações imediatas do choque medular são hipotensão decorrente da perda do tônus vasoconstritor e a ausência de todos os reflexos musculoesqueléticos.
 - b. Após alguns dias a semanas, os neurônios medulares gradualmente voltam a apresentar sua excitabilidade intrínseca (evacuação da bexiga e colo do intestino).

M. Imagens do sistema nervoso

1. A tomografia computadorizada (TC) e, subsequentemente, ressonância magnética (RM) fornecem imagens de alta resolução do tecido cerebral e clara diferenciação entre a substância cinzenta e a branca.
2. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) permitem a representação por imagem da estrutura e das características funcionais (fluxo sanguíneo, metabolismo e concentrações de substâncias neuroquímicas e receptoras) do cérebro.
3. Estudos comparativos indicam que a RM é superior à TC na avaliação da maioria das lesões parenquimatosas cerebrais por apresentar melhor diferenciação espacial.
4. A TC é útil na visualização de sangue intracraniano que pode estar presente em pacientes com hematomas subdurais ou hemorragia cerebral.

N. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é de 50 mL/100 g/min de tecido cerebral.

1. A pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2) e a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) influenciam o fluxo sanguíneo cerebral, ao passo que os nervos simpáticos e parassimpáticos desempenham papel muito pequeno ou nenhum na regulação do fluxo sanguíneo cerebral (Fig. 3-11).
2. **Autorregulação.** O FSC é intimamente autorregulado entre uma pressão arterial média (PAM) de 60 e 140 mmHg (ver Fig. 3-11). A autorregulação do FSC é atenuada ou abolida pela hipercapnia, hipoxemia arterial, anestésicos voláteis e pela área circundante de um infarto cerebral agudo.

O. EEG. Existe uma relação direta entre o grau de atividade cerebral e a frequência de ondas cerebrais.

1. **Classificação de ondas cerebrais.** As ondas cerebrais são classificadas como alfa, beta, teta e delta, dependendo de sua frequência e amplitude (Fig. 3-12).
2. **Usos clínicos.** O EEG é útil para o diagnóstico de diferentes tipos de epilepsia e para determinar o foco cerebral que causa as convulsões.

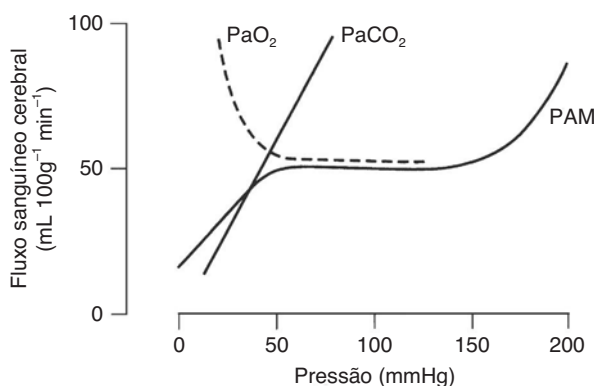


FIGURA 3-11 O fluxo sanguíneo cerebral é influenciado pela pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), pela pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2) e pela pressão arterial média (PAM).

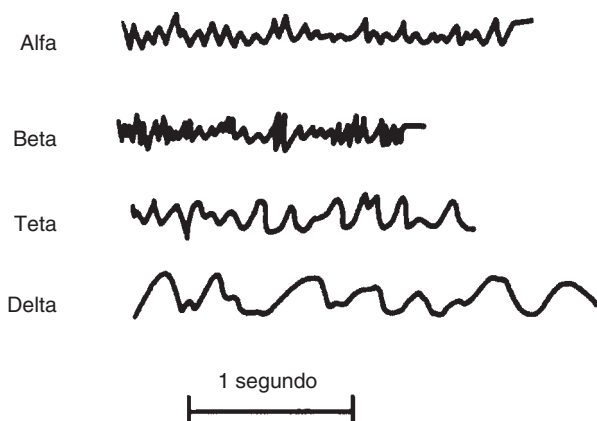


FIGURA 3-12 O eletrencefalograma consiste em ondas alfa, beta, teta e delta.

P. **Potenciais evocados** são respostas eletrofisiológicas do SNC à estimulação sensorial, motora, auditiva ou visual. As formas de ondas resultantes da estimulação sensorial refletem a transmissão de impulsos através de vias sensoriais específicas.

1. **Potenciais evocados somatossensoriais (PESS)** são produzidos pela aplicação de uma corrente elétrica de baixa voltagem que estimula um nervo periférico, tal como o nervo mediano no punho ou o nervo tibial posterior no tornozelo. Os potenciais evocados resultantes refletem a integridade das vias neurais sensoriais do nervo periférico até o córtex somatossensorial.

2. **Potenciais evocados visuais** podem ser úteis para monitorar as vias visuais durante procedimentos cirúrgicos β -transfenoidais ou da fossa anterior. Anestésicos voláteis produzem depressão dose-dependente dos potenciais evocados visuais, especialmente acima de concentrações equivalentes a 0,8 da concentração alveolar mínima (CAM).

Q. **Líquido cerebrospinal (LCS)** está presente (a) nos ventrículos cerebrais, (b) nas cisternas ao redor do cérebro e (c) no espaço subaracnoide ao redor do cérebro e da medula espinal (Fig. 3-13).

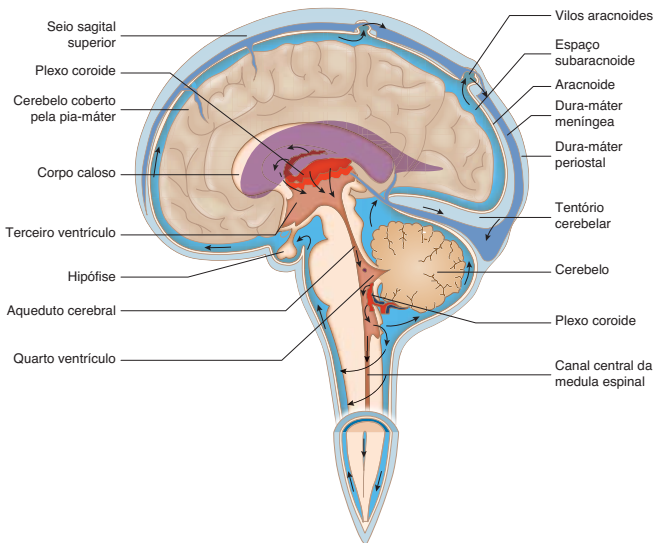


FIGURA 3-13 O líquido cerebrospinal flui para dentro e para fora dos ventrículos com o ciclo cardíaco.

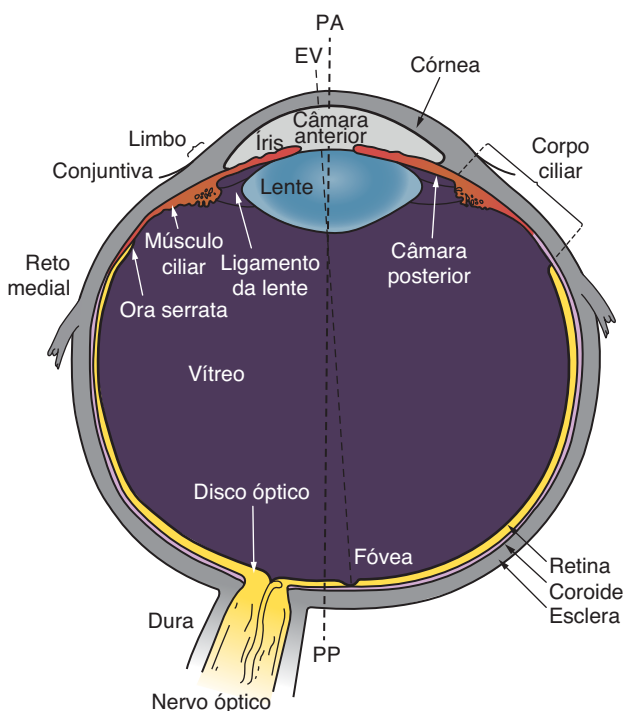


FIGURA 3-14 Representação esquemática do olho. PA, polo anterior; PP, polo posterior; EV, eixo visual.

- R. A **pressão intracraniana (PIC)** é inferior a 15 mmHg. Essa pressão é regulada pela taxa de formação do LCS e a resistência à reabsorção do LCS através dos vilos aracnoides, determinada pela pressão venosa.
- S. A **barreira hematencefálica (BHE)** reflete a impermeabilidade dos capilares do SNC a substâncias circulantes, como eletrólitos e medicamentos exógenos ou toxinas.
- T. **Visão.** Opticamente, o olho é equivalente a uma câmera fotográfica, pois contém um sistema de lentes, um sistema de abertura variável (pupila) e uma superfície sensível à luz (retina) (Fig. 3-14).

1. A **neuropatia óptica isquêmica** (NOI) resulta de infarto do nervo óptico e é a causa mais frequente de perda visual após anestesia geral. Foi relatada NOI posterior após diversos procedimentos cirúrgicos (cirurgia prolongada de fusão espinal, cirurgias cardíacas que necessitam de *bypass* cardiopulmonar, cirurgia radical do pescoço) e sua etiologia parece ser multifatorial.
 2. **Outras causas de cegueira pós-operatória**
 - a. Cegueira cortical caracteriza-se por perda da visão com retenção da reação pupilar à luz e exame fundoscópico normal.
 - b. A oclusão arterial retiniana central apresenta-se como cegueira monocular indolor. O exame oftalmoscópico com oclusão arterial retiniana mostra uma retina pálida e edemaciada.
- U. **Náusea e vômitos.** A náusea é o reconhecimento consciente de uma área medular associada com o centro do vômito (emético) (Fig. 3-15).
1. O centro do vômito medular está localizado próximo ao quarto ventrículo cerebral e recebe aferências de (a) zona de disparo dos quimiorreceptores, (b) córtex cerebral, (c) centro labirinto-vestibular e (d) sistema neurovegetativo.
 2. A zona de disparo dos quimiorreceptores, localizada no assoalho do quarto ventrículo cerebral, inicia o vômito independentemente do centro de vômito. A zona de disparo dos quimiorreceptores não está protegida pela barreira sangue-cérebro e, portanto, esta região pode ser ativada por estímulos químicos recebidos através da circulação, bem como do LCS.

III. O sistema nervoso periférico é composto pelos nervos motores que conectam o sistema nervoso central aos tecidos e órgãos (Fig. 13-16).

- A. **Vias para os impulsos sensoriais periféricos.** Os nervos periféricos se estendem do dendrito na periferia para o gânglio da raiz dorsal, onde está localizado o corpo celular, e de lá para a medula espinal através da raiz dorsal (Fig. 13-17).
- B. **Vias para as respostas motoras periféricas.** Os neurônios motores anteriores nos cornos anteriores da substância cinzenta da medula espinal dão origem às fibras A- α , que deixam a medula espinal com as raízes nervosas anteriores e inervam os músculos esqueléticos.
 1. A transecção do tronco cerebral no nível da ponte (isolando a medula espinal do restante do cérebro) resulta em espasticidade conhecida como *rigidez de descerebração*.

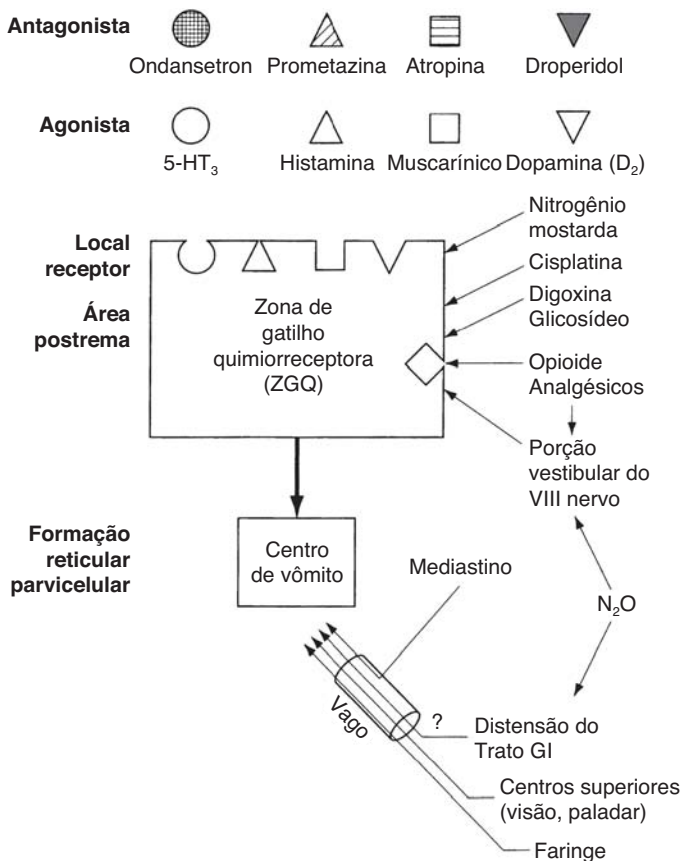


FIGURA 3-15 A zona de gatilho quimiorreceptora e o centro de vômito respondem a uma variedade de estímulos que resultam em náuseas e vômito. (De Watcha MR, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992;77:162-184, com permissão.)

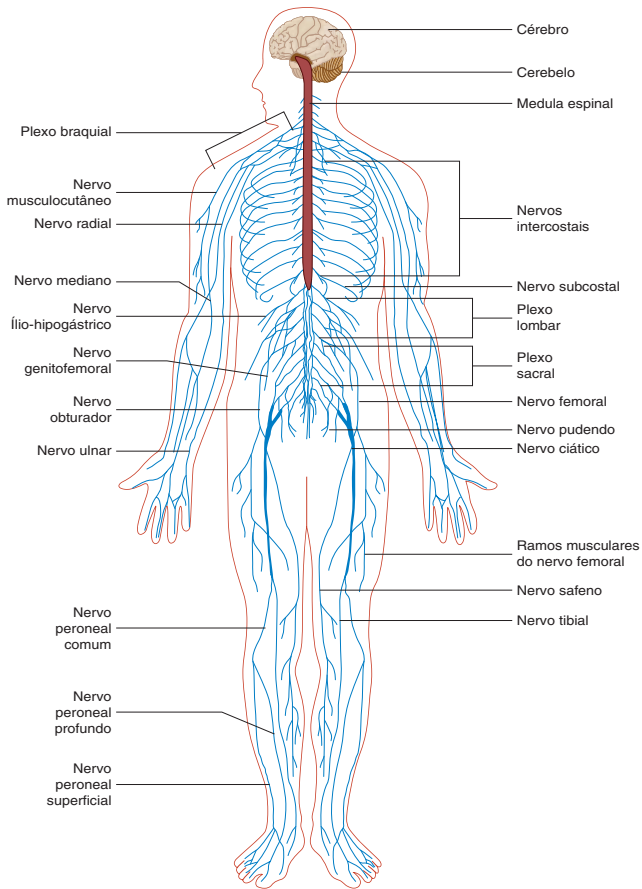


FIGURA 3-16 O sistema nervoso periférico conecta os tecidos corporais à medula espinhal e ao sistema nervoso central.

2. O sistema motor frequentemente é dividido em neurônios motores inferiores e superiores.
 - a. Neurônios motores inferiores se originam na medula espinhal e inervam diretamente os músculos esqueléticos. Uma lesão de motoneurônio inferior está associada à paralisia

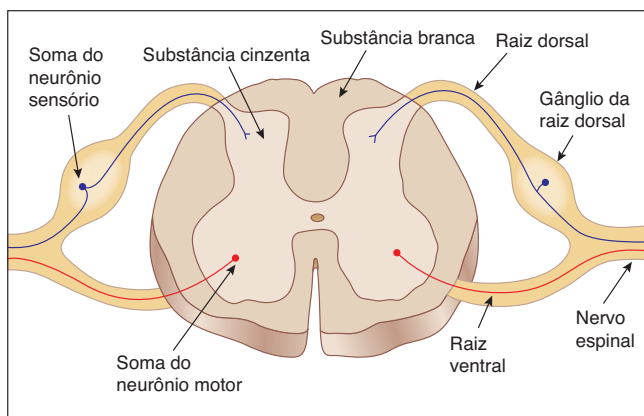


FIGURA 3-17 Corte transversal da medula espinhal mostrando as raízes dorsal (posterior) e ventral (anterior). O corpo celular dos nervos sensorios periféricos encontra-se no gânglio radicular dorsal. O corpo celular dos nervos motores encontra-se no corno anterior.

flácida, à atrofia de músculos esqueléticos e à ausência de respostas reflexas em extensão.

- b. A paralisia espástica com reflexos de extensão acentuados é decorrente da destruição dos neurônios motores superiores no cérebro. Os neurônios motores superiores se originam no córtex cerebral ou tronco cerebral e trafegam para baixo nas vias corticospinais anterior e lateral até se conectarem com o neurônio motor inferior no corno ventral da medula espinhal.

IV. O sistema nervoso autônomo (SNA) controla as funções viscerais do organismo. Além disso, o SNA modula a pressão arterial sistêmica, a motilidade gastrointestinal e a secreção, o esvaziamento da bexiga urinária, a sudorese e a manutenção da temperatura corporal. O SNA é dividido em sistema nervoso simpático (SNS), parassimpático (SNP) e entérico (Tabela 3-3).

A. Anatomia do sistema nervoso simpático

1. Os nervos do SNS se originam dos segmentos toracolombares (T1-L2) da medula espinhal (Fig. 3-18).
2. Cada nervo do SNS consiste em um neurônio pré-ganglionar e um neurônio pós-ganglionar (Fig. 3-19).

TABELA 3-3

Respostas evocadas por meio da estimulação do sistema nervoso autônomo

	Estimulação do sistema nervoso simpático	Estimulação do sistema nervoso parassimpático
Coração		
Nó sinotrial	Aumenta FC	Diminui a FC
Nó atrioventricular	Aumenta velocidade de condução	Diminui a velocidade de condução
Sistema de His-Purkinje	Aumenta automatismo, velocidade de condução	Efeito mínimo
Ventículos	Aumenta contratilidade, velocidade de condução	Efeitos mínimos, leve redução da contratilidade (?)
	Automatismo	
	Relaxamento	
Músculo liso bronquial		
TGI		Contração
Motilidade	Diminui	Aumenta
Secreção	Diminui	Aumenta
Esfínteres	Contração	Relaxamento
Vesícula biliar	Relaxamento	Contração
Bexiga urinária	Relaxamento	Contração
Músculo liso	Contração	Relaxamento
Esfínter	Contração	Variável
Útero	Contração	Relaxamento
Ureter	Contração	Relaxamento

(continua)

TABELA 3-3**Respostas evocadas por meio da estimulação do sistema nervoso autônomo (continuação)**

		Estimulação do sistema nervoso simpático	Estimulação do sistema nervoso parassimpático
Olho			
Músculo radial	Midríase		Miose
Músculo esfíncteriano			Contração para a visão de perto
Músculo ciliar	Relaxamento para a visão de longe		Síntese de glicogênio
Fígado	Glicogenólise		
	Neoglicogênese		
Secreção da célula β -pancreática	Diminui		
Secreção da glândula salivar	Diminui		Aumento acentuado
Glândulas sudoríparas	Aumenta ^a		Aumenta
Glândulas apócrinas	Aumenta		
Arteríolas			
Coronárias	Contração (α)		Relaxamento (?)
	Relaxamento (β)		
Pele e mucosas	Contração		Relaxamento
Músculo esquelético	Contração (α)		Relaxamento
	Relaxamento (β)		
Pulmonar	Contração		Relaxamento

^aFibras simpáticas pós-ganglionares para as glândulas sudoríparas são colinérgicas. FC, frequência cardíaca; TGI, trato gastrointestinal.

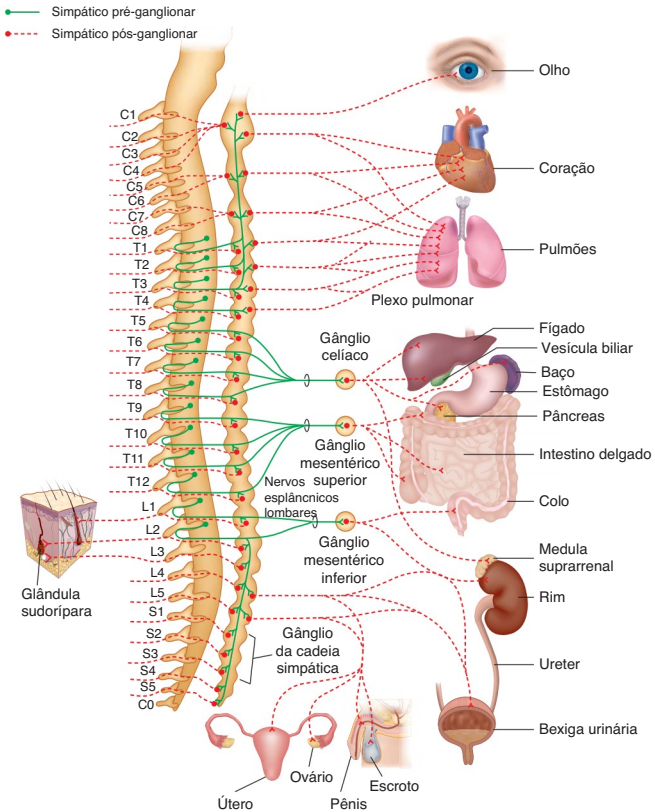


FIGURA 3-18 Anatomia do sistema nervoso simpático. As *linhas tracejadas* representam as fibras pós-ganglionares em ramos cinzas, levando a nervos espinais para subsequente distribuição a vasos sanguíneos e glândulas.

B. Anatomia do sistema nervoso parassimpático

1. Os nervos do SNP deixam o SNC através dos nervos cranianos III, V, VII e X (nervo vago) e a partir das porções sacrais da medula espinal (Fig. 3-20).
2. Em contraste com o SNS, as fibras do SNP dirigem-se ininterruptamente para ganglios próximos ou para o órgão innervado (ver Fig. 3-20).

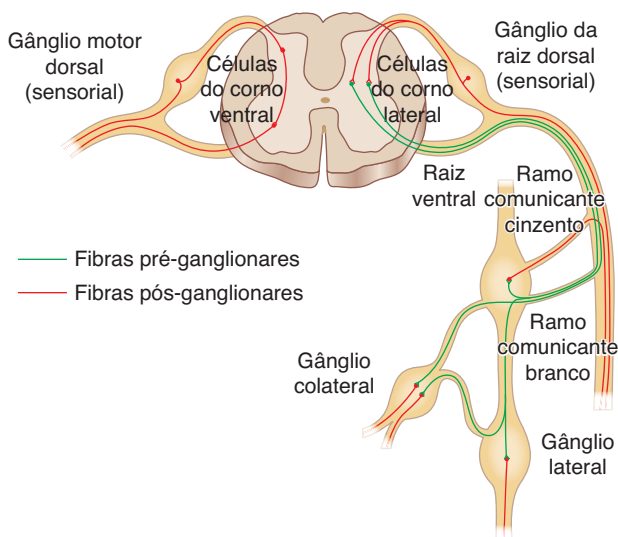


FIGURA 3-19 Anatomia de um nervo do sistema nervoso simpático. As fibras pré-ganglionares passam através do ramo comunicante branco para um gânglio paravertebral, onde podem fazer sinapse, ou trafegam para cima pela cadeia simpática, para fazer sinapse em outro nível, ou saem da cadeia sem fazer sinapse, passando para um gânglio colateral situado na periferia.

- C. **Fisiologia do sistema nervo autônomo.** Fibras pós-ganglionares do SNS secretam norepinefrina como neurotransmissor (Fig. 3-21).
- D. **Acetilcolina como um neurotransmissor.** A ACh é sintetizada no citoplasma de varicosidades das terminações nervosas parassimpáticas pré-ganglionares e pós-ganglionares.
- E. **Interações dos neurotransmissores com os receptores.** A norepinefrina e a ACh, atuando como neurotransmissores, interagem com receptores (macromoléculas proteicas) em membranas celulares lipídicas (Tabela 3-4).
 - 1. **Receptores da norepinefrina.** Os efeitos farmacológicos das catecolaminas levam ao conceito original de receptores α e β -adrenérgicos. A subdivisão desses receptores em α_1 , α_2 , β_1 (cardíaco) e β_2 (não cardíaco) permite que se compreenda melhor acerca dos medicamentos que atuam como agonistas ou antagonistas nesses locais (Tabela 3-5).

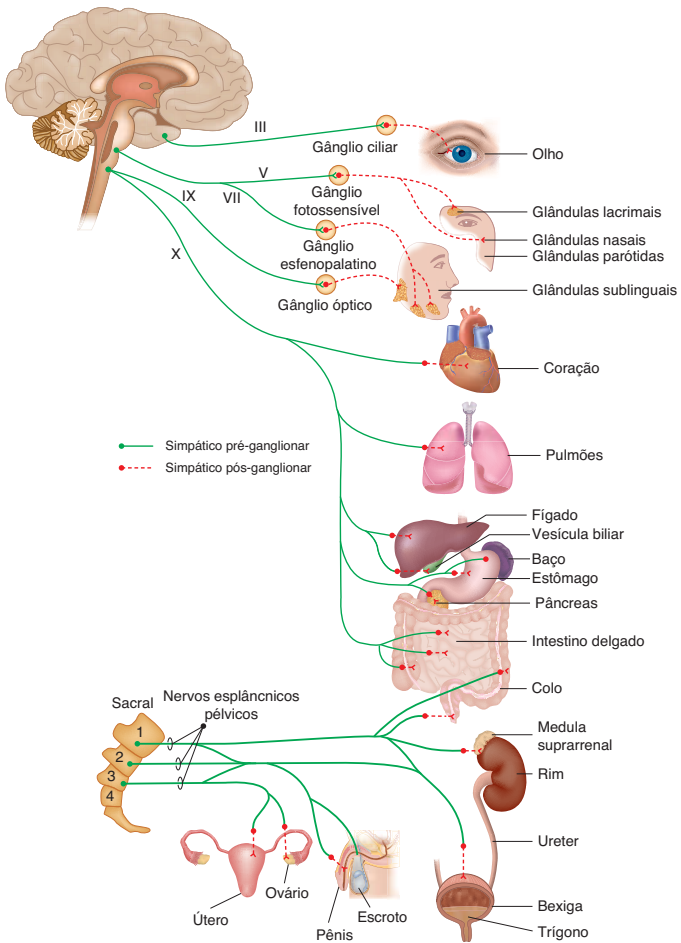
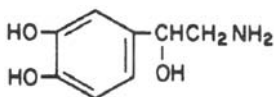
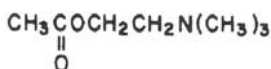


FIGURA 3-20 Anatomia do sistema nervoso parassimpático.

2. **Receptores da acetilcolina.** Os receptores colinérgicos são classificados como *nicotínicos* e *muscarínicos*. As ligações entre estímulo e resposta são diferentes em receptores nicotínicos e muscarínicos (ver Tabela 3-5). Receptores nicotínicos são re-



Norepinefrina



Acetilcolina

FIGURA 3-21 Neurotransmissores do sistema nervoso autônomo.

ceptores dependentes de ligantes, ao passo que receptores muscarínicos estão ligados à proteína G.

F. Determinação da função do sistema nervoso autônomo

1. A disfunção autônoma associada ao envelhecimento e ao diabetes melito (DM) pode aumentar o risco cirúrgico e estar associada com aumento da morbidade e da mortalidade.
2. O diagnóstico de neuropatia autonômica em pacientes com DM é facilitado por exames da função cardiovascular (Tabela 3-6).
3. **Envelhecimento e disfunção do sistema nervoso autônomo.** As manifestações clínicas mais comuns da disfunção do SNA em pacientes mais idosos são a hipotensão ortostática, a hipotensão pós-prandial, a hipotermia e a insolação. Essas respostas refletem a capacidade limitada de pacientes idosos à adaptação a estresses como vasoconstrição e vasodilatação, mediadas pelo SNA.
4. **A neuropatia diabética autônoma** está presente em 20 a 40% dos pacientes diabéticos insulino-dependentes.
 - a. Quando impotência ou diarreia é a única manifestação da neuropatia autonômica, o impacto sobre a sobrevivência é pequeno.
 - b. As taxas de mortalidade em 5 anos podem ser superiores a 50% quando existe hipotensão postural ou gastroparesia.

(O texto continua na página 77.)

TABELA 3-4**Classificação e caracterização dos receptores adrenérgicos e colinérgicos**

Classificação	Farmacologia molecular	Transdução de sinal	Efeitos
Receptores adrenérgicos			
α_1	α_{1AID} α_{1B} α_{1C}	G_{q11} G_{q11} G_{q11}	Ativa fosfolipase C Ativa fosfolipase C Ativa fosfolipase C
α_2	α_{2A}	G_i e G_o	Inibe adenilato ciclase, canais de íons cálcio e potássio
	α_{2B}	G_i e G_o	Inibe adenilato ciclase, canais de íons cálcio e potássio
	α_{2C}	G_i e G_o	Inibe adenilato ciclase, canais de íons cálcio e potássio
β_1	β'_1	G_s	Estimula adenilato ciclase e canais de íons cálcio
β_2	β'_2	G_s	Estimula adenilato ciclase e canais de íons cálcio
β_3	β'_3	G_s	Estimula adenilato ciclase e canais de íons cálcio

(continua)

TABELA 3-4			
Classificação e caracterização dos receptores adrenérgicos e colinérgicos (continuação)			
Classificação	Farmacologia molecular	Transdução de sinal	Efeitos
Receptores colinérgicos			
Nicotínicos	Gânglios autônomos JNM SNC	Canais iônicos	
Muscarínicos	M ₁ M ₃ M ₅ M ₂ M ₄	G _q G _q G _q G _i e G _o G _i e G _o	Ativação da fosfolipase Ativação da fosfolipase Ativação da fosfolipase Inibe a adenilato ciclase Inibe a adenilato ciclase

JNM, junção neuromuscular; SNC, sistema nervoso central.

TABELA 3-5		
Mecanismo de ação de substâncias que atuam sobre o sistema nervoso autônomo		
Mecanismo	Local	Substâncias
Inibição da síntese de neurotransmissor	SNS central	α -metildopa
Falso neurotransmissor	SNS central	α -metildopa
Inibição da captação do neurotransmissor	Sinapses noradrenérgicas centrais	Antidepressivos tricíclicos, cocaína
Deslocamento do neurotransmissor dos locais de depósito	SNS central	Anfetamina
Prevenção da liberação do neurotransmissor	SNP	Carbachol
	SNS	Bretílio
	SNP	Toxina botulínica
Imitação da ação de neurotransmissor junto ao receptor	SNS	
	α_1	Fenilefrina, metoxamina
	α_2	Clonidina, dexmedetomidina
	β_1	Dobutamina
	β_2	Terbutalina, albuterol

(continua)

TABELA 3-5

Mecanismo de ação de substâncias que atuam sobre o sistema nervoso autônomo (continuação)

Mecanismo	Local	Substâncias
Inibição da ação do neurotransmissor no receptor pós-sináptico	SNS	
	α_1	Prazosina
	α_2	Ioimbina
	α_1 e α_2	Fentolamina
	β_1	Metoprolol, esmolol
	β_1 e β_2	Propanolol
	SNP	
	M_1	Pirenzepina
	M_1 , M_2	Atropina
	N_1	Hexametônio
Inibição do metabolismo do neurotransmissor	N_2	<i>d</i> -tubocurarina
	SNS	IMAO
	SNP	Neostigmina, piridostigmina, edrofônio

SNP, sistema nervoso parassimpático; SNS, sistema nervoso simpático; IMAO, inibidores da monoaminoxidase.

TABELA 3-6

Avaliação clínica da função do sistema nervoso autônomo

Observação clínica	Método de avaliação	Valor normal
Sistema nervoso parassimpático		
Resposta da FC à manobra de Valsalva	<p>O paciente assopra dentro de um bocal mantendo uma pressão de 40 mmHg durante 15 segundos</p> <p>A razão de Valsalva é o mais longo intervalo R-R no eletrocardiograma imediatamente após a liberação para o intervalo R-R mais curto durante a manobra</p>	Razão >1,21
Resposta da FC à posição em pé	<p>A FC é medida quando o paciente muda da posição supina para a posição em pé (aumento por volta do 15º batimento após ficar em pé e lentificação máxima por volta do 30º batimento)</p> <p>A resposta ortostática é expressa como a razão “30:15”, sendo a razão mais longa do intervalo R-R (por volta do 30º batimento) em relação ao intervalo R-R mais curto (ao redor do 15º batimento)</p>	Razão >1,04
Resposta da FC à respiração profunda	<p>O paciente faz seis respirações profundas em 1 minuto</p> <p>A FC máxima e mínima durante cada ciclo é medida, e a média das diferenças (FC máxima – FC mínima) durante três ciclos respiratórios sucessivos é determinada como a FC máxima – FC mínima</p>	Diferença média >15 bpm

(continua)

TABELA 3-6

Avaliação clínica da função do sistema nervoso autônomo (continuação)

Observação clínica	Método de avaliação	Valor normal
Sistema nervoso parassimpático		
Resposta da pressão sanguínea a ficar em pé	O paciente muda da posição supina para a posição em pé, e a pressão sanguínea sistólica em pé é subtraída da pressão sanguínea sistólica em supino	Diferença < 10 mmHg
Resposta da pressão sanguínea ao aperto de mão mantido	O paciente mantém um aperto de mão de 30% do máximo durante 5 minutos. A pressão sanguínea é medida a cada minuto, e a pressão diastólica inicial é subtraída da pressão sanguínea diastólica imediatamente antes da liberação	Diferença > 16 mmHg

FC, frequência cardíaca; SNS, sistema nervoso simpático; SNP, sistema nervoso parassimpático.

- c. O risco anestésico está aumentado em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica associada à gastroparesia (risco de aspiração), hipotensão postural (instabilidade hemodinâmica) e é um marcador para vasculopatia em outros órgãos, incluindo o coração.
 5. **Estimulação crônica do sistema nervoso simpático** (feocromocitoma)
 - a. As respostas fisiológicas e o estresse cirúrgico que levam à hiperatividade contínua do SNA podem resultar em respostas metabólicas e endócrinas.
 - b. Intervenções que atenuam as respostas ao estresse durante todo o período perioperatório (infusões peridurais contínuas de anestésicos locais, administração perioperatória de medicamentos bloqueadores β -adrenérgicos, α_2 -agonistas) podem reduzir a morbidade e mortalidade perioperatória. Anestésicos inalatórios e adjuvantes que bloqueiam a resposta ao estresse também podem apresentar benefícios a longo prazo após a cirurgia.
 6. **Hipersensibilidade por denervação** é o aumento da capacidade de resposta (diminuição do limiar) do órgão inervado à norepinefrina ou epinefrina que se desenvolve durante a primeira semana aproximadamente após a interrupção aguda da inervação do SNA.
- V. Termorregulação. A geração de calor, bem como a perda de calor, está ajustada para regular a temperatura corporal dentro de limites estreitos (36-37,5 °C), com flutuações circadianas, sendo mais baixa pela manhã e mais alta no final da tarde. Isso é consistente com uma redução de 10 a 15% na taxa metabólica basal durante o sono fisiológico.**
- A. **Regulação da temperatura corporal.** A temperatura corporal é regulada através de mecanismos de *feedback* predominantemente mediados pelo núcleo pré-óptico do hipotálamo anterior.
 1. **Causas de aumento da temperatura corporal** (Tabela 3-7)
 2. **Alterações perioperatórias da temperatura.** A anestesia e a cirurgia em um ambiente frio aumentam a probabilidade de uma hipotermia (Tabela 3-8).
 3. **Sequência de alterações da temperatura durante a anestesia**
 - a. Sob anestesia geral, a vasoconstrição tônica esta atenuada, e o calor contido no compartimento central se deslocará para a periferia, permitindo, assim, que a temperatura central diminua em direção ao limiar reduzido para a vasoconstrição, induzido pelo anestésico. Essa redistribuição periférica do calor é responsável pela redução de 1 a 2 °C na temperatura central durante a primeira hora da anestesia geral.

TABELA 3-7**Causas da hipertermia**

Distúrbios associados com produção excessiva de calor

- Hipertermia maligna
- Síndrome neuroléptica maligna (SNM)
- Tireotoxicose
- Delirium tremens*
- Feocromocitoma
- Intoxicação por salicilato
- Abuso de drogas (cocaína, anfetamina, MDMA)
- Estado epilético
- Hipertermia por exercício

Distúrbios associados com redução da perda de calor

- Disfunção do SNA
- Anticolinérgicos
- Abuso de drogas (cocaína)
- Desidratação
- Curativos oclusivos
- Insolação

Distúrbios associados com disfunção hipotalâmica

- Trauma
- Tumores
- Disfunção hipotalâmica idiopática
- Acidentes cerebrovasculares
- Encefalite
- SNM

MDMA, 3,4-metilenodioxianfetamina; SNM, síndrome neuroléptica maligna; SNA, sistema nervoso autônomo.

TABELA 3-8**Eventos que contribuem para a redução da temperatura corporal durante a cirurgia**

- Redefinição do termostato hipotalâmico
- Temperatura ambiente < 21° C
- Administração IV de líquidos não aquecidos
- Vasodilatação induzida por medicamentos
- Taxa metabólica basal diminuída
- Resposta atenuada a tremores
- Compartimento central exposto à temperatura ambiente
- Necessidade de calor para umidificar gases inalados

IV, intravenosa.

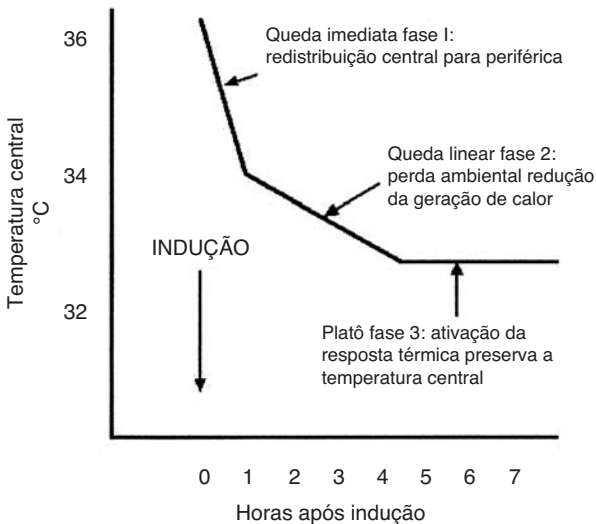


FIGURA 3-22 Representação gráfica do padrão trifásico característico da temperatura central que ocorre após a indução da anestesia. Note que o platô da fase 3 pode não ocorrer, particularmente durante a anestesia regional ou durante a combinação de anestesia regional e geral. Embora a temperatura central esteja preservada inalterada durante a fase 3 do platô, continuará ocorrendo perda de calor para o ambiente a partir do compartimento periférico.

- b. A proteção contra a perda de calor no início de um procedimento cirúrgico é importante para reduzir o gradiente da temperatura do ambiente em relação ao compartimento periférico, porque energia térmica significativa foi desviada para a periferia.
- c. Após a primeira hora de anestesia geral, a temperatura central geralmente diminui em taxas mais lentas. Essa redução é quase linear e ocorre porque a perda de calor contínua para o meio ambiente excede a produção metabólica de calor.
- d. Depois de 3 a 5 horas de anestesia, a temperatura central muitas vezes para de diminuir (ver Fig. 3-22). Este tipo de estado de equilíbrio térmico é mais provável em pacientes que foram bem isolados ou aquecidos eficazmente.

- B. **Efeitos benéficos da hipotermia perioperatória.** A cada grau Celsius de resfriamento, o consumo de oxigênio está reduzido em aproximadamente 5 a 7%. Assim, até mesmo reduções moderadas na temperatura central de 1 a 3 °C abaixo do normal proporcionam proteção substancial contra isquemia cerebral e hipoxemia arterial.
- C. **Consequências adversas da hipotermia perioperatória** (Tabela 3-9)
- D. **Medida da temperatura perioperatória.** Recomenda-se que a temperatura central intraoperatória seja mantida acima ou igual a 36 °C. A medida da temperatura na região baixa do esôfago (25%) (aproximadamente 24 cm acima das cartilagens corniculadas ou no local onde os sons cardíacos são mais altos quando auscultados através de um estetoscópio esofágico) fornece dados confiáveis sobre a temperatura sanguínea e cerebral.
- E. **Prevenção da hipotermia perioperatória**
1. Aquecimento passivo ou ativo da via aérea e umidificação contribui pouco com o manejo térmico perioperatório em adultos, pois menos de 10% do calor metabólico é perdido através da ventilação.
 2. A administração de líquidos não aquecidos pode diminuir consideravelmente a temperatura corporal. O aquecimento de líquidos a aproximadamente 37 °C é útil para prevenir hipotermia, especialmente quando são infundidos grandes volumes de líquido.

TABELA 3-9**Consequências adversas imediatas da hipotermia perioperatória**

Resultado adverso	Mecanismo
Aumento da perda sanguínea cirúrgica	Coagulopatia e disfunção plaquetária
Aumento dos eventos cardíacos	Aumento da carga de trabalho miocárdico
Disritmias e isquemia miocárdica	Aumento da atividade simpática
Infecção da ferida	Vasoconstrição cutânea mediada pelo simpático
Retardo na cura da ferida	
Retardo na emergência anestésica	Redução do metabolismo de medicamentos e aumento da solubilidade do agente volátil, CAM diminuída
Alta tardia da sala de recuperação	Calafrios pós-operatórios, recuperação tardia

CAM, concentração alveolar mínima.

3. A cobertura da pele com campos ou cobertores cirúrgicos pode diminuir a perda cutânea de calor. Uma única camada de isolamento reduz a perda de calor em aproximadamente 30%, mas camadas adicionais não aumentam proporcionalmente esse benefício.
4. O aquecimento ativo é necessário para prevenir a hipotermia intraoperatória. O aquecimento forçado do ar provavelmente é o método mais eficaz disponível, embora qualquer método ou combinação de métodos que mantenha a temperatura corporal central próxima de 36°C é aceitável (Fig. 3-23).

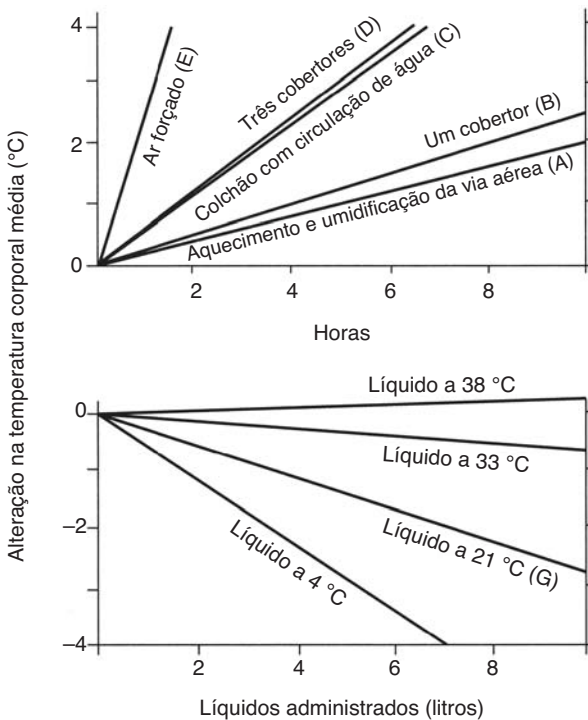


FIGURA 3-23 Os efeitos das diferentes técnicas de aquecimento na temperatura corporal média determinados de acordo com as horas decorridas do tratamento (acima) e as alterações na temperatura corporal média de acordo com o volume de líquidos administrados (abaixo). (De Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med*. 1997; 336:1630-1637, com permissão.)

Anestésicos inalatórios

I. História

- A. A descoberta das propriedades anestésicas do óxido nitroso, do dietil éter e do clorofórmio, por volta de 1840, foi seguida de um período de 80 anos aproximadamente antes da introdução dos anestésicos inalatórios (Fig. 4-1).
 - 1. O reconhecimento de que a substituição de um átomo de hidrogênio por um átomo de flúor reduz a inflamabilidade levou à introdução do primeiro anestésico hidrocarboneto halogenado, em 1951: o fluroxeno.
 - 2. O halotano foi sintetizado em 1951 e começou a ser usado na prática clínica em 1956. No entanto, a tendência dos derivados alcanos, como o halotano, de aumentar os efeitos antiarrítmicos da epinefrina levou à pesquisa de novos anestésicos inalatórios derivados de éteres.
 - 3. O metoxiflurano foi introduzido na prática clínica em 1960. Embora o metoxiflurano não aumente os efeitos arritmogênicos da epinefrina, sua alta solubilidade no sangue resultou em uma indução anestésica prolongada e recuperação lenta da anestesia.
 - 4. O enflurano, o próximo derivado metil etil do éter, foi introduzido no uso clínico em 1973. Esse anestésico, diferente do halotano, não aumenta os efeitos arritmogênicos da epinefrina, nem causa hepatotoxicidade.
- B. Durante a pesquisa por uma medicação com menos efeitos colaterais, o isoflurano, um isômero estrutural do enflurano, foi introduzido em 1981. Esse fármaco era resistente ao metabolismo, o que fazia a toxicidade orgânica improvável após sua administração.

II. Anestésicos inalatórios para o presente e o futuro

- A. A pesquisa por anestésicos farmacologicamente mais “perfeitos” não terminou com a introdução e o uso disseminado do isoflurano.

Anestésicos utilizados
na prática clínica
(listagem cumulativa)

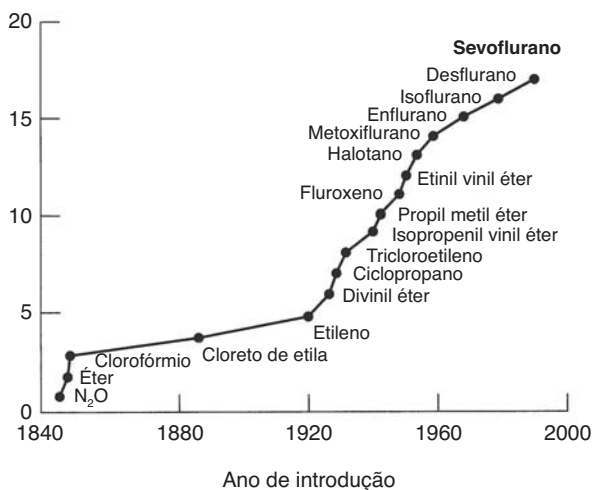


FIGURA 4-1 Anestésicos inalatórios introduzidos na prática clínica a partir do sucesso do uso de óxido nítrico em 1844, para a anestesia dentária, seguido do reconhecimento das propriedades anestésicas do éter, em 1846, e do clorofórmio, em 1847. Anestésicos modernos, começando com o halotano, diferem dos anestésicos mais antigos por serem fluorados e não inflamáveis. (Modificada de Eger EI. Desflurane [Suprane]: A Compendium and Reference. Nutley, NJ: Anaquest; 1993:1-119, com permissão.)

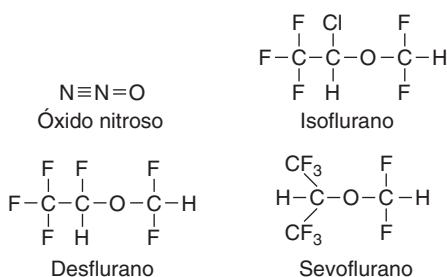
- B. O desflurano, um éter metil etil totalmente fluorado, foi introduzido em 1992 e, em 1994, foi seguido pelo sevoflurano, um éter metil isopropil totalmente fluorado. A baixa solubilidade desses anestésicos voláteis no sangue facilitou a rápida indução da anestesia, o controle preciso das concentrações anestésicas respiratórias finais durante a manutenção da anestesia, bem como a pronta recuperação ao final da anestesia, independentemente da duração da administração (importante para a cirurgia ambulatorial).
- C. **Considerações sobre os custos.** O custo dos novos anestésicos inalatórios pode ser reduzido por meio do uso de baixos fluxos de gás fresco. Anestésicos menos solúveis são mais apropriados para o uso com taxas de fluxo mais baixas, porque sua baixa solubilidade permite um melhor controle da concentração liberada.

III. Anestésicos inalatórios atuais clinicamente úteis (Tabela 4-1) (Fig. 4-2)

- A. O **óxido nitroso** é um gás inodoro, de sabor adocicado, não inflamável, de baixo peso molecular, com baixa potência e pobre solubilidade sanguínea pobre (coeficiente de partição sangue:gás 0,46), sendo mais comumente administrado em combinação com opioides ou anestésicos voláteis para produzir anestesia geral.
1. Embora o óxido nitroso não seja inflamável, ele apoia a combustão.
 2. Sua baixa solubilidade no sangue permite a rápida obtenção de uma pressão parcial alveolar e cerebral (os efeitos analgésicos do óxido nitroso são evidentes, mas de vida curta) (Fig. 4-3).
 3. Os benefícios do óxido nitroso devem ser avaliados em relação a seus possíveis efeitos adversos (alto volume de absorção do óxido nitroso em espaços que contêm gás, aumento potencial do risco de náusea e vômito pós-operatório e sua capacidade de inativar a vitamina B₁₂).
- B. O **halotano**, com sua solubilidade intermediária no sangue combinada com uma alta potência, permite início de ação e recuperação anestésica intermediários quando administrado isoladamente ou em combinação com o óxido nitroso ou fármacos venosos, como os opioides.
- C. O **enflurano**, com sua solubilidade intermediária no sangue, combinada com sua alta potência, permite início de ação e recuperação anestésica intermediários quando administrado isoladamente ou em combinação com o óxido nitroso ou fármacos venosos, como os opioides. O enflurano diminui o limiar para convulsões (usado para procedimentos nos quais é desejável um baixo limiar para a geração de convulsões, como a eletroconvulsoterapia).
- D. O **isoflurano**, com sua solubilidade sanguínea intermediária combinada com uma alta potência, permite início de ação e recuperação anestésica intermediários quando administrado isoladamente ou em combinação com o óxido nitroso ou fármacos venosos, como os opioides.
1. Embora o **isoflurano** seja um isômero do enflurano, seus processos de produção não são semelhantes. A purificação subsequente do isoflurano, por meio de destilação, é complexa e cara.
 2. O isoflurano é caracterizado por sua extrema estabilidade física.
- E. O **desflurano** é um éter metil etil fluorado que difere do isoflurano unicamente pela substituição de um átomo de flúor por um átomo de cloro no componente α -etil do isoflurano.
1. A fluoração, mais do que a cloração, aumenta a pressão do vapor (diminui a atração intermolecular), melhora a estabilidade molecular e diminui a potência.

TABELA 4-1						
Propriedades físicas e químicas dos anestésicos inalatórios						
	Óxido nítrico	Halotano	Enflurano	Isoflurano	Desflurano	Sevoflurano
Peso molecular	44	197	184	184	168	200
Ponto de ebulição (°C)		50,2	56,5	48,5	22,8	58,5
Pressão do vapor (mmHg; 20 °C)	Gás	244	172	240	669	170
Odor	Doce	Orgânico	Etéreo	Etéreo	Etéreo	Etéreo
Necessidade de conservante	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Estabilidade em cal soda (40 °C)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Coefficiente de partição sangue: gás	0,46	2,54	1,90	1,46	0,42	0,69
CAM (37 °C, 30-55 anos de idade, P _{CEREBRAL} 760 mmHg) (%)	104	0,75	1,63	1,17	6,6	1,80

CAM, concentração alveolar mínima.

**FIGURA 4-2** Anestésicos inalatórios.

2. A pressão do vapor do desflurano excede em aproximadamente 3 vezes a do isoflurano, de modo que o desflurano entraria em ebulição a temperaturas normais na sala de cirurgia (requerendo um vaporizador aquecido e pressurizado para sua liberação).
 3. Ao contrário do halotano e do sevoflurano, o desflurano tem odor desagradável, tornando improvável que a indução inalatória da anestesia seja viável ou agradável para o paciente.
 4. O monóxido de carbono resulta da degradação do desflurano pela base forte presente nos absorvedores de dióxido de carbono desidratados.
 5. As características de solubilidade (coeficiente de partição sangue:gás 0,45) e a potência (concentração alveolar máxima [CAM] 6,6%) permitem atingir rapidamente a pressão alveolar parcial necessária para a anestesia seguida de um pronto despertar quando o desflurano é interrompido.
- F. O **sevoflurano** é o éter metil isopropil fluorado.
1. A pressão do vapor do sevoflurano lembra a do halotano e do isoflurano, permitindo a liberação desse anestésico através de um vaporizador convencional não aquecido.
 2. A solubilidade do sevoflurano (coeficiente de partição 0,69) lembra a do desflurano, assegurando uma pronta indução e recuperação da anestesia após a descontinuidade do anestésico.
 3. O sevoflurano não tem odor pungente, seu odor é mínimo, produz broncodilatação de grau semelhante à produzida pelo isoflurano e provoca o menor grau de irritação na via aérea entre os anestésicos voláteis atualmente disponíveis (assim como o halotano, é aceitável para a indução inalatória da anestesia).
 4. O sevoflurano pode ser 100 vezes mais vulnerável ao metabolismo do que o desflurano, com uma biodegradação estimada de 3 a 5% da dose submetida à biodegradação (flúor).

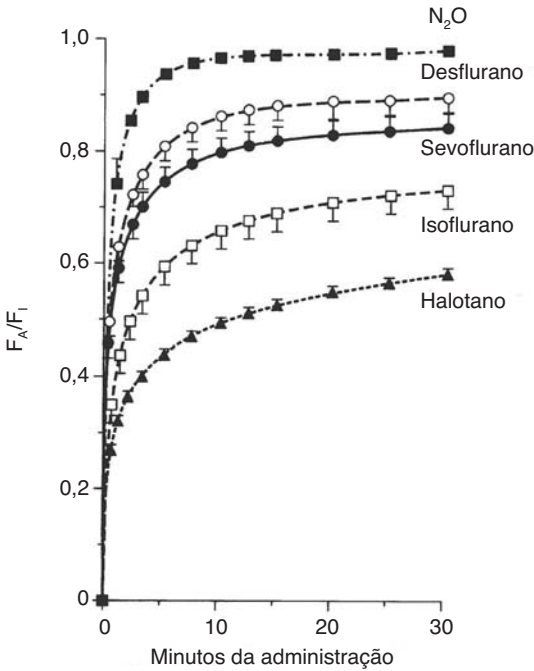


FIGURA 4-3 A farmacocinética dos anestésicos inalatórios durante a indução da anestesia é definida como a razão da fração alveolar final (F_A) e a fração inspirada do anestésico (F_I). Consistente com seus coeficientes de partição relativos sangue: gás, a F_A/F_I dos anestésicos pouco solúveis (óxido nitroso, desflurano, sevoflurano) aumenta mais rapidamente do que a dos anestésicos com maiores solubilidades no sangue. Uma redução na taxa de alteração na F_A/F_I após 5 a 15 minutos (três constantes de tempo) reflete uma diminuição da captação tissular do anestésico, e os tecidos altamente vascularizados tornam-se saturados. (Os dados são \pm SD.) (De Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991;72:316–324, com permissão.)

5. O sevoflurano é o anestésico volátil menos propenso a formar monóxido de carbono quando exposto a absorvedores de dióxido de carbono.
- G. O **xenônio** é um gás inerte com muitas das características consideradas importantes para um anestésico inalatório ideal (não explosivo, não pungente e inodoro).

IV. A farmacocinética dos anestésicos descreve sua (a) absorção (captação) dos alvéolos para dentro dos capilares sanguíneos pulmonares, (b) sua distribuição no organismo, (c) seu metabolismo e (d) sua eliminação, principalmente pelos pulmões. Uma série de gradientes de pressão parcial que começa no aparelho de anestesia serve para impulsionar o anestésico inalatório através de várias barreiras (alvéolos, capilares, membranas celulares) até seus locais de ação no sistema nervoso central (SNC). O cérebro e outros tecidos entram em equilíbrio com as pressões parciais dos anestésicos inalatórios que chegam aos tecidos pelo sangue arterial (Pa).

- A. **Determinantes da pressão alveolar parcial.** A PA e, em última análise, a P_{CEREBRAL} dos anestésicos inalatórios são determinadas por sua entrada (liberação) dentro dos alvéolos, menos a captação (perda) do fármaco dos alvéolos para dentro do sangue arterial (Tabela 4-2).
 1. **Pressão inalada parcial (PI).** Uma PI elevada liberada do aparelho de anestesia é necessária durante a administração inicial do anestésico.
 - a. Uma liberação inicial elevada compensa o impacto da captação, acelerando a indução da anestesia, como refletido na taxa de aumento da PA e, conseqüentemente, da P_{CEREBRAL} .

TABELA 4-2

Fatores determinantes dos gradientes de pressão parcial necessários para o estabelecimento da anestesia

Transferência do anestésico inalatório do aparelho anestésico para os alvéolos (input anestésico)

Pressão parcial inspirada

Ventilação alveolar

Características do sistema respiratório anestésico

Capacidade residual funcional

Transferência do anestésico inalatório dos alvéolos para o sangue arterial (perda anestésica)

Coeficiente de partição sangue: gás

Débito cardíaco

Diferença da pressão parcial alveolar-para-venosa

Transferência do anestésico inalatório do sangue arterial para o cérebro (perda anestésica)

Coeficiente de partição cérebro: sangue

Fluxo sanguíneo cerebral

Diferença da pressão parcial arterial-para-venosa

- b. Com o tempo, como a captação sanguínea diminui, a PI deve ir diminuindo até corresponder à baixa captação sanguínea e, assim manter uma P_{CEREBRAL} constante e ideal.
2. **Efeito de concentração.** O impacto da PI sobre a taxa de aumento da PA de um anestésico inalatório é conhecido como o *efeito de concentração* (Fig. 4-4).
3. O **efeito do segundo gás** reflete a capacidade de absorção de alto volume de um gás (primeiro gás) para acelerar a taxa de aumento da PA de um gás administrado concomitantemente, o gás “companheiro” (segundo gás) (Fig. 4-5).

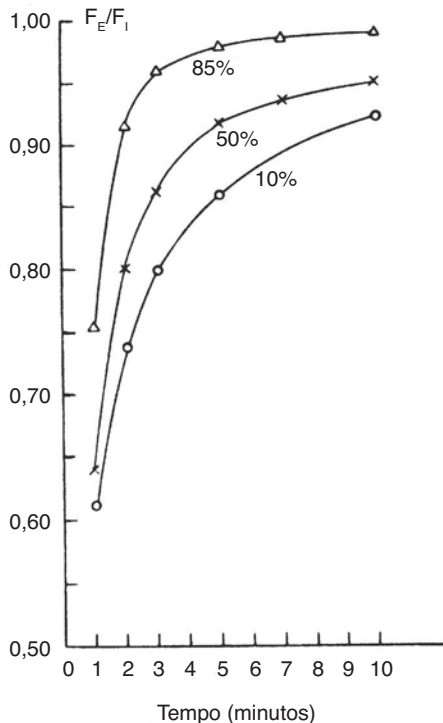


FIGURA 4-4 O impacto da concentração de um anestésico inalatório sobre a taxa na qual a concentração alveolar aumenta para alcançar a fração inspirada (F_E/F_I) é conhecido como o efeito da concentração. (De Eger EI. Effect of inspired anesthetic concentration on the rate of rise of alveolar concentration. *Anesthesiology*. 1963; 24:153-157, com permissão.)

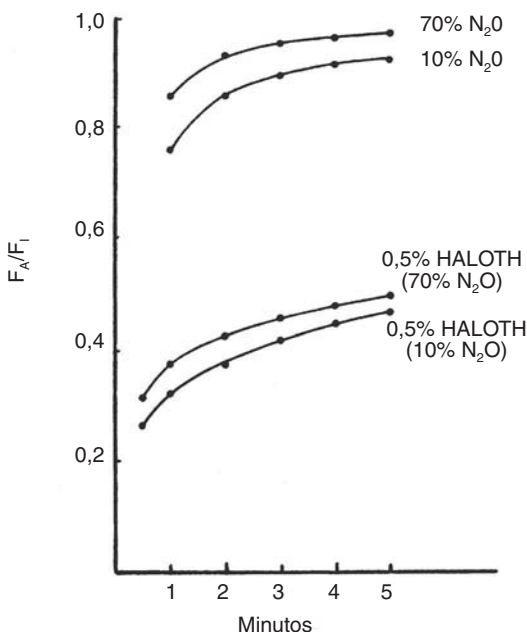
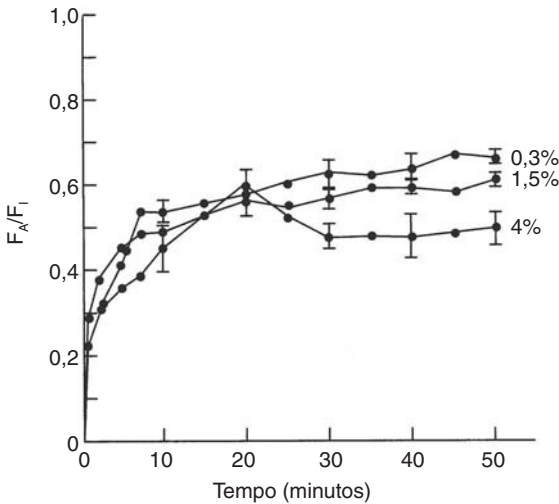


FIGURA. 4-5 O efeito do segundo gás é o aumento acelerado da concentração alveolar de um segundo gás, halotano (HALOTH), em direção ao inspirado (F_A/F_I) na presença de uma alta concentração inalada do primeiro gás (N_2O). (De Epstein RM, Rackow H, Salanitro E, et al. Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures: the second gas effect. *Anesthesiology*. 1964; 25: 364-371, com permissão.) (continua)

4. **Ventilação espontânea versus ventilação mecânica.** Os anestésicos inalatórios influenciam sua própria captação em virtude dos efeitos depressivos dose-dependentes sobre a ventilação alveolar. Isso é, na verdade, um mecanismo de proteção de *feedback* negativo que impede o estabelecimento de uma anestesia excessivamente profunda (a liberação da anestesia diminui quando a ventilação diminui) quando uma PI elevada é administrada durante a respiração espontânea (Fig. 4-6).
5. **Impacto da solubilidade.** O impacto de mudanças na ventilação alveolar sobre a taxa de aumento na PA para obter uma PI depende da solubilidade do anestésico no sangue. Por exemplo,

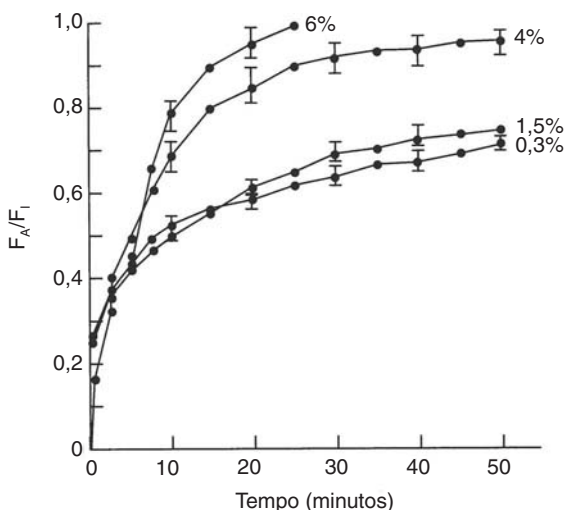


A

FIGURA 4-6 O efeito do modo de ventilação sobre a taxa de aumento da concentração alveolar (F_A) do halotano em direção à concentração inspirada (F_I) como determinada em um modelo animal. A inibição por *feedback* negativo da ventilação espontânea (**A**) limita a F_A/F_I a 0,6 para todas as concentrações inspiradas do halotano. O efeitos de *feedback* positivo da ventilação controlada (**B**) resulta em razões da F_A/F_I que se aproxima de 1,9 e a efeitos excessivamente depressores do halotano sobre o sistema cardiovascular a concentrações inspiratórias mais altas do anestésico. (Os dados são mean \pm SD.) (De Gibbons RT, Steffey EP, Eger EI II. The effect of spontaneous versus controlled ventilation on the rate of rise in the alveolar halothane concentration in dogs. *Anesth Analg*. 1977; 56:32-37, com permissão.) (continua)

alterações na ventilação alveolar influenciam a taxa de aumento da PA de um anestésico solúvel (halotano, isoflurano) mais do que um anestésico pouco solúvel (óxido nítrico, desflurano, sevoflurano). De fato, a taxa de aumento da Pa do óxido nítrico é rápida, independentemente da ventilação alveolar.

- Sistema ventilatório anestésico.** As características do sistema ventilatório anestésico que influenciam a taxa de aumento da PA são (a) o volume do sistema ventilatório externo, (b) a solubilidade dos anestésicos inalatórios nos componentes de borraça ou de plástico do sistema ventilatório e (c) o influxo gasoso a partir do aparelho de anestesia.



B

FIGURA 4-6 (continuação)

B. **Solubilidade.** A solubilidade dos anestésicos inalatórios no sangue e tecidos é indicada pelo coeficiente de partição (Tabela 4-3). O coeficiente de partição é uma razão de distribuição que descreve como o anestésico inalado se distribui entre duas fases de equilíbrio (pressões parciais iguais em ambas as fases).

1. **Coefficientes de partição sangue:gás.** A taxa de aumento da PA em direção à PI (mantida constante por meio da ventilação mecânica [VM] pulmonar) está inversamente relacionada com a solubilidade do anestésico no sangue (ver Fig. 4-3).
2. **Os coeficientes de partição tecido:sangue** determinam a captação do anestésico pelos tecidos e o tempo necessário para o equilíbrio dos tecidos com a Pa.
 - a. O tempo de equilíbrio pode ser estimado por meio do cálculo de uma constante de tempo para cada tecido (quantidade de anestésico inalado que pode ser dissolvida no tecido, dividida pelo fluxo sanguíneo tecidual).
 - b. Uma constante de tempo em uma curva exponencial representa 63% de equilíbrio. Três constantes de tempo são equivalentes a 95% de equilíbrio. Para anestésicos voláteis, o equilíbrio entre a Pa e a P_{CEREBRAL} depende da solubilidade

TABELA 4-3
Solubilidades comparativas dos anestésicos inalatórios

	Coeficiente de partição sangue:gás	Coeficiente de partição cérebro:sangue	Coeficiente de partição músculo:sangue	Coeficiente de partição gordura:sangue	Coeficiente de partição óleo:sangue
Solúveis					
Metoxiflurano	12	2	1,3	48,8	970
Solúveis intermediários					
Halotano	2,54	1,9	3,4	51,1	224
Enflurano	1,90	1,5	1,7	36,2	98
Isoflurano	1,46	1,6	2,9	44,9	98
Pouco solúveis					
Óxido nítrico	0,46	1,1	1,2	2,3	1,4
Desflurano	0,42	1,3	2,0	27,2	18,7
Sevoflurano	0,69	1,7	3,1	47,5	55
Xenônio	0,115				

Fonte: Dados de Eger Et. Desflurane (Suprane): A Compendium and Reference. Nutley, NJ; Anaquest; 1993;1–119; and Yasuda N, Targ AC, Eger Et. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg.* 1989;69:370–373.

do anestésico no sangue e requer 5 a 15 minutos (três constantes de tempo).

3. Transferência de óxido nitroso a espaços gasosos fechados.

O coeficiente de partição sangue:gás do óxido nitroso (0,46) é aproximadamente 34 vezes maior do que o do nitrogênio (0,014). Essa diferença de solubilidade significa que o óxido nitroso pode deixar o sangue para entrar em uma cavidade recheada de ar 34 vezes mais rapidamente do que o nitrogênio é capaz de deixar a cavidade para entrar no sangue.

- a. Como resultado dessa transferência preferencial do óxido nitroso, ocorre um aumento do volume ou pressão de uma cavidade cheia de ar.
 - b. A passagem do óxido nitroso para dentro de uma cavidade de ar circundada por uma parede complacente (gás intestinal, pneumotórax, bolhas pulmonares) leva à expansão do espaço gasoso (Fig. 4-7). Por outro lado, a passagem do óxido nitroso para uma cavidade circundada por uma parede não complacente (orelha média, ventrículos cerebrais, espaço supratentorial) causa um aumento da pressão intracavitária.
- C. **Débito cardíaco.** O débito cardíaco (DC) (fluxo sanguíneo pulmonar) influencia a absorção pulmonar e, portanto a PA pela remoção de mais ou menos anestésico dos alvéolos. Um aumento do DC resulta em uma absorção mais rápida, de modo que a taxa de aumento

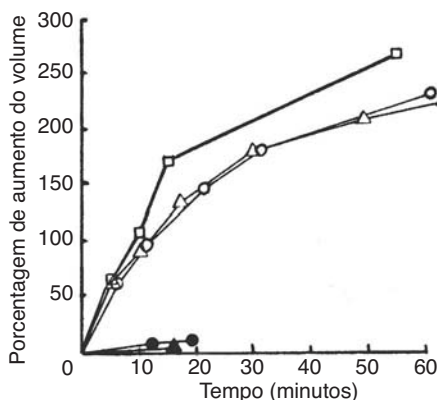


FIGURA 4-7 A inalação de óxido nitroso 75% aumenta rapidamente o volume de um pneumotórax (*símbolos vazados*). A inalação de oxigênio (*símbolos sólidos*) não altera o volume do pneumotórax. (De Eger EI II, Saidman LJ. Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology*. 1965; 26:61-66, com permissão.)

na PA e, assim, a indução da anestesia fica mais lenta. Uma redução do DC acelera a taxa de aumento da PA, porque existe menos absorção para se opor à captação.

1. Conceitualmente, uma alteração no DC é análoga ao efeito de uma alteração na solubilidade.
2. Tal como acontece com a ventilação alveolar, as alterações no DC influenciam principalmente a taxa de aumento da PA de um anestésico solúvel. Por outro lado, a taxa de aumento da PA para um anestésico pouco solúvel, como o óxido nitroso, é rápida, independentemente dos desvios fisiológicos do DC em torno de seu valor normal (Fig. 4-8).

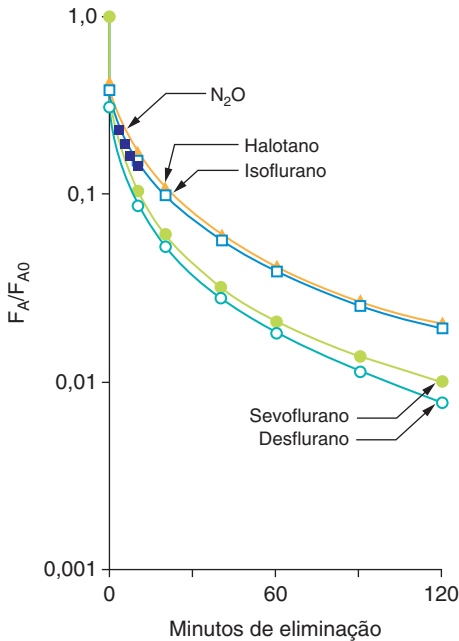


FIGURA 4-8 A eliminação de anestésicos inalatórios é definida como a razão da concentração anestésica do volume respiratório final (F_A) e a F_A imediatamente anterior ao início da eliminação (F_{A0}). A taxa de diminuição (despertar da anestesia) na F_A/F_{A0} é mais rápida com anestésicos menos solúveis no sangue (óxido nitroso, desflurano, sevoflurano). (De Yasuda N, Lockhart SH, Eger El II, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991;72:316-324, com permissão.)

TABELA 4-4**Composição do tecido corporal**

	Massa corporal (% de adulto de 70 kg)	Fluxo sanguíneo (% do débito cardíaco)
Grupo ricamente vascularizado	10	75
Grupo muscular	50	19
Grupo adiposo	20	6
Grupo pouco vascularizado	20	< 1

D. **Diferenças na pressão parcial alveolar-venosa** (Tabela 4-4)

E. **Recuperação da anestesia** (Fig. 4-8)

1. **Meia-vida contexto-dependente.** A farmacocinética da eliminação de anestésicos inalatórios depende do tempo de administração e da solubilidade do anestésico inalatório.
2. A **hipóxia de difusão** ocorre quando a inalação de óxido nitroso é interrompida abruptamente, levando a uma reversão dos gradientes parciais de pressão, de modo que o óxido nitroso deixa o sangue para entrar nos alvéolos.

V. Farmacocinética dos anestésicos inalatórios

A. **Concentração alveolar mínima (CAM)** de um anestésico inalatório é definida como a concentração, a 1 atmosfera, que impede o movimento muscular em resposta a um estímulo doloroso supra-máximo (incisão cirúrgica da pele) em 50% dos pacientes.

1. A imobilidade produzida pelos anestésicos inalatórios, como determinada pela CAM, é mediada principalmente pelos efeitos desses fármacos sobre a medula espinal, sendo de menor importância os efeitos cerebrais destes fármacos sobre a imobilidade (Fig. 4-9).
2. A CAM faz parte dos conceitos mais úteis em farmacologia anestésica, porque estabelece uma medida comum de potência (pressão parcial no estado estacionário) para anestésicos inalatórios.

3. **Fatores que alteram a CAM** (Tabela 4-5)

B. Mecanismos de ação anestésica

1. **Teoria de Meyer-Overton (hipótese do volume crítico)**

- a. A correlação entre a solubilidade lipídica de anestésicos inalatórios (coeficiente de partição óleo:gás) e a potência anestésica foi historicamente presumida como sendo a evidência de que os anestésicos inalatórios atuam alterando as

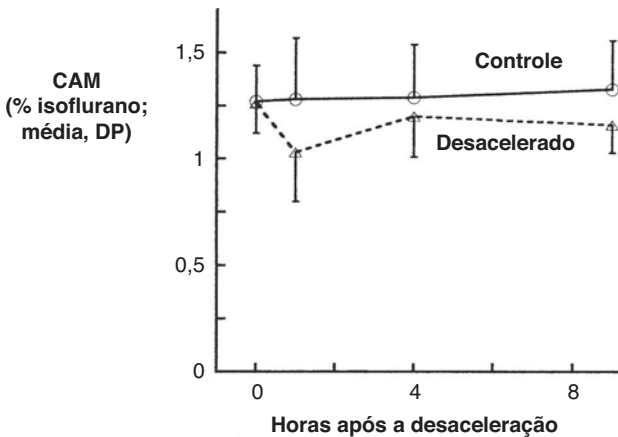


FIGURA 4-9 A desaceleração não altera a concentração anestésica alveolar mínima de isoflurano em ratos, confirmando que os efeitos dos anestésicos voláteis sobre a medula espinal determinam a CAM. (De Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency [MAC] is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology*. 1993; 78:707-712, com permissão.)

propriedades dinâmicas ou estruturais das porções lipídicas das membranas nervosas.

- b. A evidência mais convincente contra a teoria Meyer-Overton da anestesia é o fato de que os efeitos dos anestésicos inalatórios sobre a fluidez das bicamadas lipídicas são extremamente pequenos e geralmente podem ser mimetizados por alterações de temperatura de 1°C. Além disso, nem todos os fármacos lipossolúveis são anestésicos e, na verdade, alguns são convulsivantes.
2. Estereosseletividade. A evidência mais definitiva de que os anestésicos gerais atuam por meio de ligação direta a proteínas, e não a uma bicamada lipídica, se origina em observações de estereosseletividade.
- C. **Mecanismo de inconsciência induzida pela anestesia.** Uma explicação detalhada do mecanismo pelo qual os anestésicos voláteis causam perda da consciência (supressão da consciência) é desconhecida. Existem evidências de que a perda da consciência (hipnose), a amnésia e a resposta à incisão cutânea (imobilidade como definida pela CAM) não sejam uma sequência única do aumento da profundidade da anestesia, mas sim fenômenos distintos.

TABELA 4-5**Impacto de fatores fisiológicos e farmacológicos sobre a concentração alveolar mínima****Aumentos da CAM**

Hipertermia

Produção excessiva de feomelanina (cabelo vermelho)

Aumento dos níveis de catecolaminas no SNC induzido por fármacos

Ciclosporina

Hipernatremia

Reduções da CAM

Hipotermia

Idade avançada

Medicação pré-operatória

Reduções dos níveis de catecolamina no SNC induzidas por fármacos

 α_2 -agonistas

Ingestão alcoólica aguda

Gravidez

Pós-parto (retorno ao normal em 24-72 horas)

Lítio

Lidocaína

Opioides neuroaxiais (?)

Cetanserina

 $\text{PaO}_2 < 38 \text{ mmHg}$ Pressão sanguínea $< 40 \text{ mmHg}$ *Bypass* cardiopulmonar

Hiponatremia

Sem alteração na CAM

Metabolismo anestésico

Abuso crônico de álcool

Gênero sexual

Duração da anestesia (?)

 PaCO_2 15-95 mmHg $\text{PaO}_2 > 38 \text{ mmHg}$ Pressão sanguínea $> 40 \text{ mmHg}$

Hipercalemia ou hipocalemia

Disfunção da glândula tireoide

CAM, concentração alveolar mínima; PaO_2 , pressão parcial arterial de oxigênio; PaCO_2 , pressão parcial arterial de gás carbônico; SNC, sistema nervoso central.

VI. Farmacologia comparativa dos fármacos anestésicos gasosos. Os anestésicos inalatórios provocam efeitos farmacológicos diferentes a percentagens comparáveis de CAM, enfatizando que as curvas dose-resposta para esses fármacos não são necessariamente paralelas (Tabela 4-6). O desflurano e o sevoflurano fornecem uma vantagem específica sobre outros anestésicos inalatórios potentes atualmente disponíveis, pois sua baixa solubilidade no sangue e nos tecidos permite um controle mais preciso sobre a indução da anestesia e uma recuperação mais rápida quando a administração do fármaco é interrompida.

A. Efeitos no sistema nervoso central

1. O comprometimento mental não é detectável em voluntários que respiram 1.600 ppm (0,16%) de óxido nitroso (sendo improvável que o comprometimento da função mental do pessoal que trabalha na sala de cirurgia usando modernas técnicas de eliminação do anestésico possa resultar da inalação de frações de concentração do anestésico).
2. As necessidades metabólicas cerebrais de oxigênio estão diminuídas em paralelo com a redução da atividade cerebral induzida pelo fármaco.
3. Aumento no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) induzido pelo fármaco pode aumentar a pressão intracraniana (PIC) em pacientes com lesões que ocupam espaço.
 - a. O desflurano e o isoflurano são similares em termos de aumento no FSC e na preservação da reatividade ao dióxido de carbono (Fig. 4-10).

TABELA 4-6

Variáveis que influenciam os efeitos farmacológicos dos anestésicos inalatórios

Concentração anestésica
 Taxa de aumento na concentração anestésica
 Ventilação espontânea *versus* controlada
 Variações da normocapnia
 Estimulação cirúrgica
 Idade do paciente
 Doença coexistente
 Tratamento medicamentoso concomitante
 Volume de líquido intravascular
 Medicação pré-operatória
 Fármacos venosos para induzir e/ou manter a anestesia ou relaxamento dos músculos esqueléticos
 Alterações da temperatura corporal

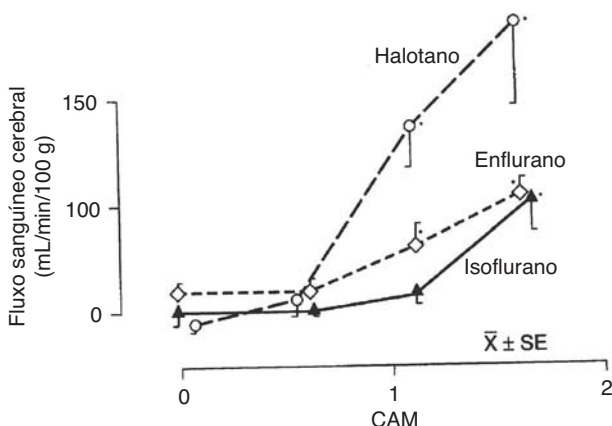


FIGURA 4-10 O fluxo sanguíneo cerebral medido na presença de normocapnia e na ausência de estimulação cirúrgica. * $P < 0,05$. (De Eger EI. Isoflurane [Forane]: A Compendium and Reference. 2nd ed. Madison, WI: Ohio Medical Products; 1985:1-110, with permission; and from Eger EI II. Pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth*. 1984; 56:71S-99S, com permissão.)

- b. Aumentos no FSC induzidos por anestésicos ocorrem alguns minutos após o início da administração do anestésico inalatório independentemente de a pressão sanguínea permanecer inalterada ou diminuída, enfatizando os efeitos vasodilatadores cerebrais desses fármacos.
 4. **Atividade convulsiva.** O enflurano (e não o desflurano ou o sevoflurano) pode dar origem a frequências rápidas e alta voltagem no eletrencefalograma (EEG) que, muitas vezes, progredem para uma atividade ponta-onda indistinguível de alterações que podem acompanhar uma convulsão.
 5. **Potenciais evocados.** Anestésicos voláteis causam reduções dose-relacionadas na amplitude e aumentam a latência do componente cortical de potenciais evocados nos nervos somatossensoriais do nervo mediano, potenciais evocados visuais e potenciais evocados auditivos.
 6. **Pressão intracraniana (PIC).** Anestésicos inalatórios produzem um aumento na PIC que acompanha os aumentos no FSC produzidos por esses fármacos. Pacientes com lesões intracranianas que ocupam espaço são os mais vulneráveis a esses aumentos na PIC causados por esses anestésicos.
- B. **Efeitos circulatórios.** Anestésicos inalatórios produzem efeitos circulatórios dose-dependentes e específicos desses anestésicos.

Os efeitos circulatórios do desflurano e do sevoflurano apresentam muitas das características dos antigos anestésicos inalatórios, sendo o desflurano o que mais se assemelha ao isoflurano, e o sevoflurano apresenta características tanto do isoflurano como do halotano.

1. **Pressão arterial média (PAM)** (Figs. 4-11 e 4-12)
2. **Frequência cardíaca (FC)** (Fig. 4-13). Uma pequena dose de opioide (morfina na medicação pré-operatória ou fentanil intravenoso [IV] imediatamente antes da indução da anestesia) pode prevenir o aumento da FC associado com o isoflurano e presumivelmente dos demais anestésicos voláteis.
3. **Débito cardíaco (DC) e fração de ejeção** (Fig. 4-14)
4. **Resistência vascular sistêmica (RVS)**. O isoflurano, o desflurano e o sevoflurano (mas não o halotano) diminuem a resistência vascular sistêmica quando administrados a voluntários humanos saudáveis (Fig. 4-15).
5. **Duração da administração**. A administração de um anestésico volátil durante 5 horas ou mais é acompanhada de recuperação dos efeitos depressivos cardiovasculares desses anestésicos (comparada com as medidas em 1 hora, a mesma concentração CAM após 5 horas está associada com um retorno do DC a níveis anteriores à administração do fármaco) (Figs. 4-16 e 4-17).

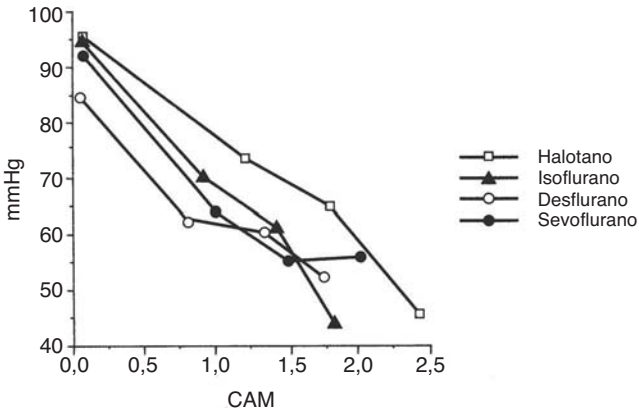


FIGURA 4-11 Os efeitos de concentrações crescentes (CAM) de halotano, isoflurano, desflurano e sevoflurano sobre a pressão arterial média (mmHg) quando administrados a voluntários saudáveis. (De From Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics [review courses]. Cleveland, OH: *International Anesthesia Research Society*; 1996:14-18, com permissão.)

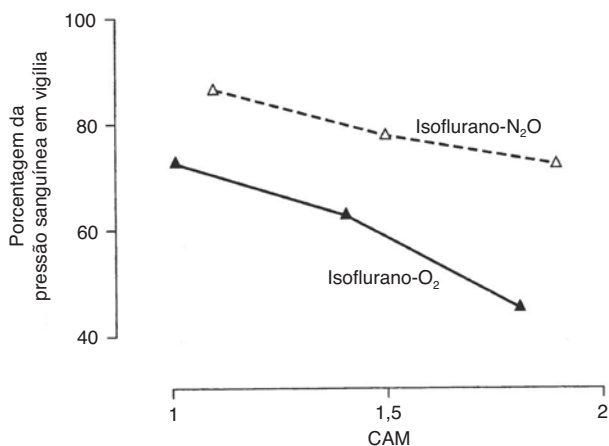


FIGURA 4-12 A substituição do óxido nitroso por uma porção de isoflurano produz uma redução menor na pressão sanguínea do que a mesma dose do anestésico volátil isoladamente. (De Eger EI. Isoflurane [Forane]: A Compendium and Reference. 2nd ed. Madison, WI: Ohio Medical Products; 1985:1-110, com permissão.)

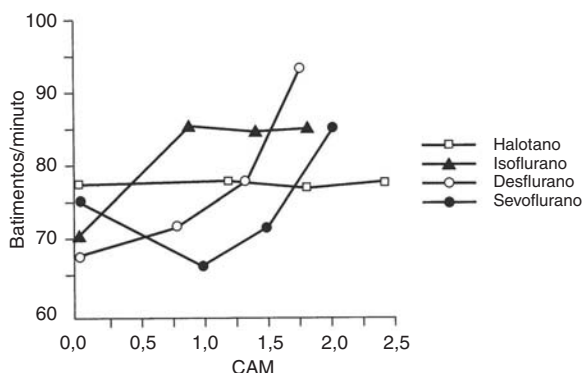


FIGURA 4-13 Os efeitos de concentrações crescentes (CAM) de halotano, isoflurano, desflurano e sevoflurano sobre a frequência cardíaca (batimentos/minuto) quando administradas a voluntários saudáveis. (De Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics [review courses]. Cleveland, OH: International Anesthesia Research Society; 1996:14-18, com permissão.)

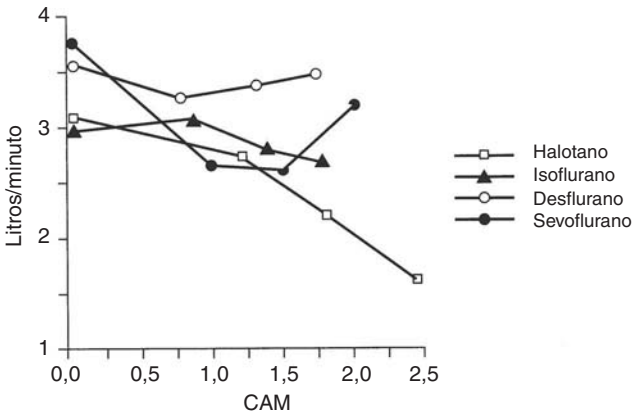


FIGURA 4-14 Os efeitos de concentrações crescentes (CAM) de halotano, isoflurano, desflurano e sevoflurano sobre o índice cardíaco (L/min) quando administradas a voluntários saudáveis. (De Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics [review courses]. Cleveland, OH: *International Anesthesia Research Society*; 1996:14-18, com permissão.)

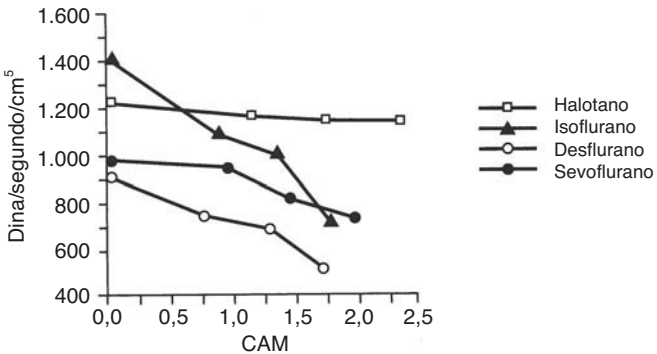


FIGURA 4-15 Os efeitos de concentrações crescentes (CAM) de halotano, isoflurano, desflurano e sevoflurano sobre a resistência vascular sistêmica (dina/segundo/cm⁵) quando administradas a voluntários saudáveis. (De Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics [review courses]. Cleveland, OH: *International Anesthesia Research Society*; 1996:14-18, com permissão.)

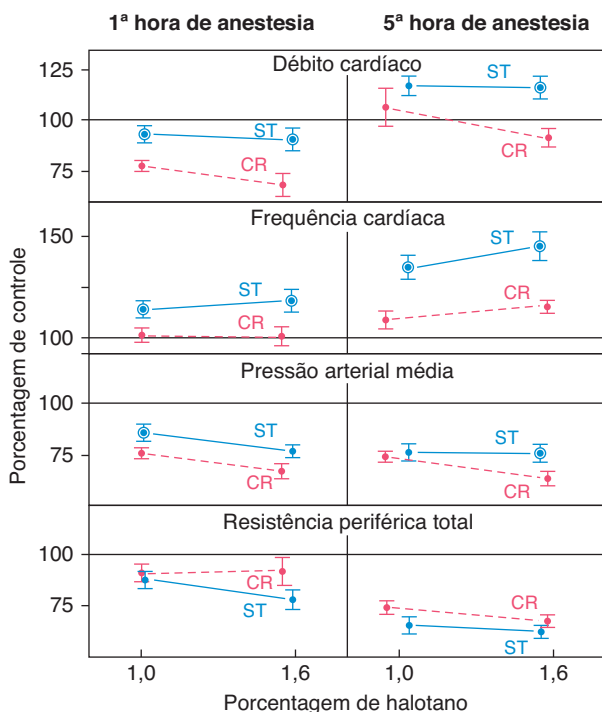


FIGURA 4-16 Comparação dos efeitos circulatórios do halotano durante respiração espontânea (ST) e ventilação pulmonar controlada (CR) após 1 e 5 horas da administração de halotano. (De Bahlman SH, Eger EI II, Halsey MJ, et al. The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous ventilation. *Anesthesiology*. 1972; 36:494-502, com permissão.)

- Disritmias cardíacas.** A capacidade dos anestésicos voláteis de diminuir a dose de epinefrina necessária para evocar disritmias cardíacas ventriculares é maior com o derivado alcalino halotano e mínimo a não existente com os derivados do éter isoflurano, desflurano e sevoflurano (Figs. 4-18 a 4-20).
- Respiração espontânea.** Os efeitos circulatórios produzidos por anestésicos voláteis durante a respiração espontânea são diferentes dos observados durante a normocapnia e a ventilação pulmonar controlada (refletindo o impacto da estimulação do sistema nervoso simpático [SNS] decorrente do acúmulo de

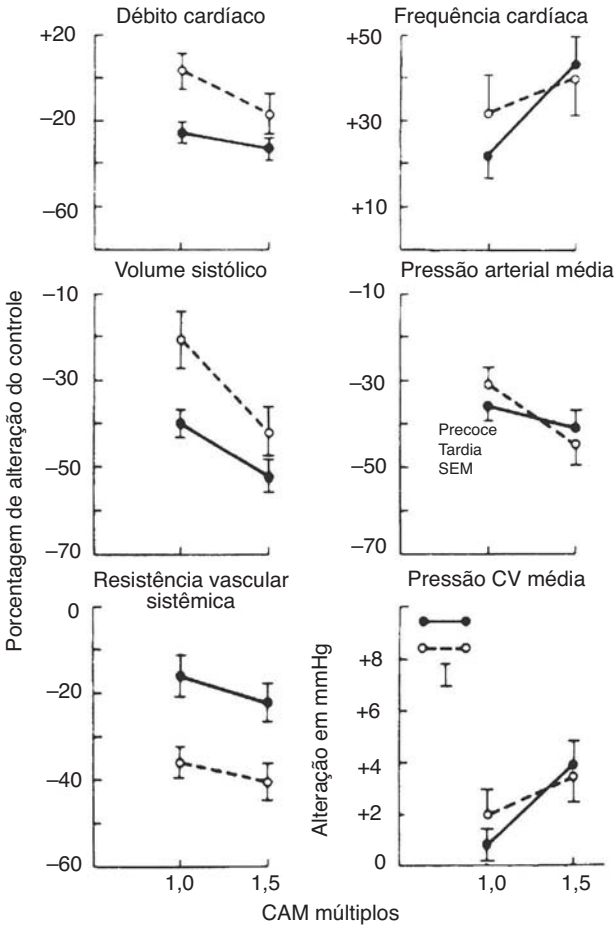


FIGURA 4-17 Comparação dos efeitos circulatórios do enflurano após 1 hora (*linha contínua*) e após 6 horas (*linha pontilhada*) da administração durante a ventilação controlada dos pulmões para manter a normocapnia. SEM, do inglês *standard error of mean*. (De Calverley RK, Smith NT, Prys-Roberts C, et al. Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesth Analg*. 1978;57:619-628, com permissão.)

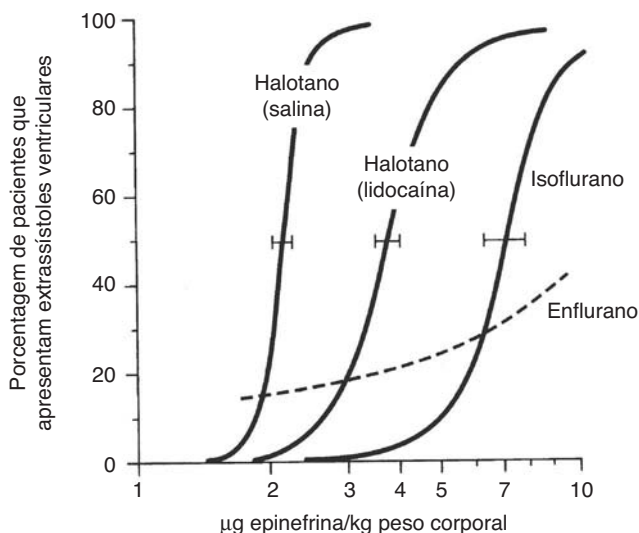


FIGURA 4-18 Porcentagem de pacientes que desenvolvem disritmias cardíacas ventriculares (três ou mais PVCs com doses crescentes de epinefrina submucosa injetada durante a administração de 1,25 CAM de halotano, isoflurano ou enflurano). (De Johnston PR, Eger EI II, Wilson C. A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg*. 1976;55:709-712, com permissão.)

dióxido de carbono [acidose respiratória] e melhora do retorno venoso durante a respiração espontânea).

8. **Fluxo sanguíneo coronário.** Os anestésicos voláteis induzem a vasodilatação coronária.
9. **Doenças preexistentes e tratamento medicamentoso**
 - a. Anestésicos voláteis diminuem a contratilidade miocárdica do músculo cardíaco normal e insuficiente de modo similar, mas a significância é maior no músculo cardíaco doente, porque a contratilidade está diminuída mesmo antes da administração de anestésicos depressores.
 - b. A doença valvar cardíaca pode influenciar a importância dos efeitos circulatórios induzidos por anestésicos (a vasodilatação periférica produzida pelo isoflurano e, presumivelmente, pelo desflurano e sevoflurano é indesejável em pacientes com estenose aórtica, mas pode ser benéfica,

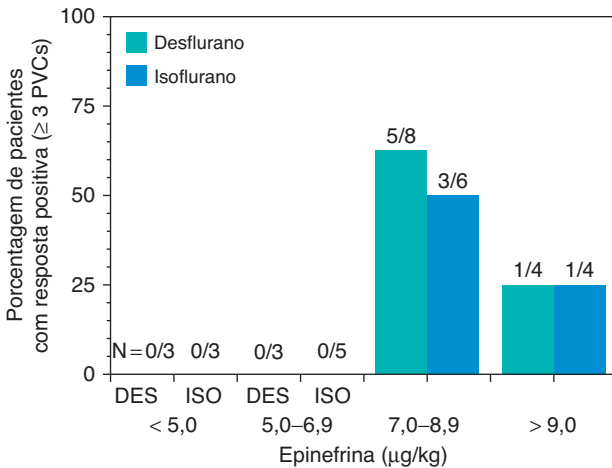


FIGURA 4-19 Respostas à epinefrina submucosa injetada em pacientes recebendo anestesia com desflurano (DES) ou isoflurano (ISO). (Modificada de Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI II, et al. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1993;79:943-947, com permissão.)

proporcionando redução da pós-carga em pacientes com insuficiência mitral ou regurgitação aórtica).

- c. Um tratamento prévio com um medicamento que altera a atividade do SNS (anti-hipertensivos, antagonistas adrenérgicos) pode influenciar a magnitude dos efeitos circulatórios produzidos pelos anestésicos voláteis.

C. Efeitos ventilatórios. Anestésicos inalatórios produzem efeitos dose-dependentes e específicos do fármaco sobre (a) padrão respiratório, (b) resposta ventilatória ao dióxido de carbono, (c) resposta ventilatória à hipoxemia arterial e (d) resistência da via aérea. A pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) diminui de maneira previsível durante a administração de anestésicos inalatórios na ausência de suplementação de oxigênio.

1. Padrões respiratórios

- a. Anestésicos inalatórios, exceto o isoflurano, produzem aumentos dose-dependentes na frequência respiratória (FR) (o isoflurano aumenta a FR de modo semelhante aos outros anestésicos inalatórios até uma dose de 1

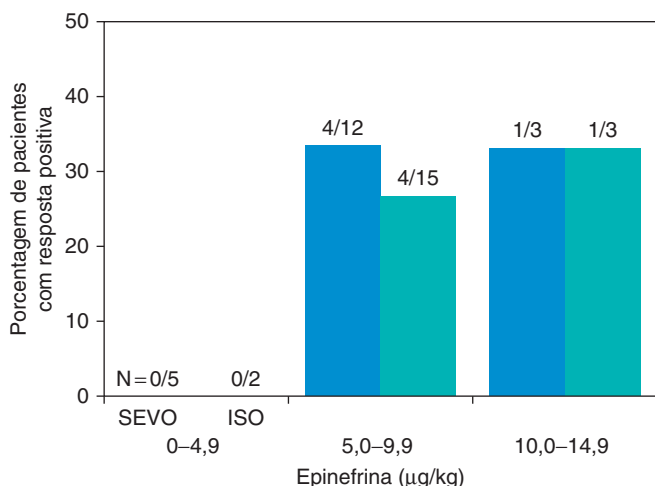


FIGURA 4-20 Respostas à injeção submucosa de epinefrina em pacientes recebendo anestesia com sevoflurano (SEVO) ou isoflurano (ISO). (Modificada de Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, et al. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology*. 1994;80:545-549, com permissão.)

- CAM, mas a uma concentração > 1 CAM não produz novo aumento na FR).
- O volume respiratório corrente está diminuído em associação a aumentos da FR induzidos pelo anestésico.
 - O efeito final dessas mudanças é um padrão respiratório rápido e superficial durante a anestesia geral. O aumento da FR é insuficiente para compensar as diminuições do volume corrente, levando a reduções na ventilação-minuto e aumentos na pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2).
- Resposta ventilatória ao dióxido de carbono.** Anestésicos voláteis produzem depressão dose-dependente da ventilação, caracterizada por diminuição da resposta ventilatória ao dióxido de carbono e aumentos na PaCO_2 (Fig. 4-21).
 - A **estimulação cirúrgica** aumenta a ventilação-minuto em aproximadamente 40% em decorrência de aumentos no volume corrente e FR. A PaCO_2 , no entanto, diminui em apenas

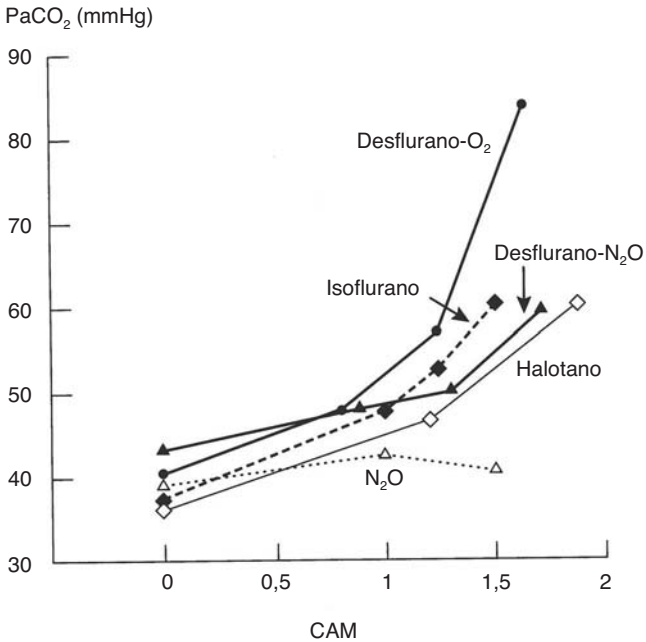


FIGURA 4-21 Os anestésicos inalatórios produzem aumentos fármaco-específicos e dose-dependentes na PaCO_2 . (De Eger EI. Desflurane [Suprane]: A Compendium and Reference. Nutley, NJ: *Anaquest*; 1993:1-119, com permissão.)

10% (4-6 mmHg), independentemente do aumento na ventilação-minuto (ver Fig. 4-22).

- a. Pensa-se que a razão para essa discrepância possa ser um aumento da produção de dióxido de carbono resultante da ativação do SNS em resposta à estimulação cirúrgica dolorosa.
 - b. Presume-se que o aumento da produção de dióxido de carbono ocorra para compensar o impacto do aumento da ventilação-minuto na PaCO_2 .
4. **Manejo da depressão ventilatória**
- a. Os previsíveis efeitos ventilatórios depressivos dos anestésicos voláteis frequentemente são tratados com a instituição da ventilação mecânica (VM) (controlada) dos pulmões do paciente (efeitos ventilatórios depressivos inerentes dos

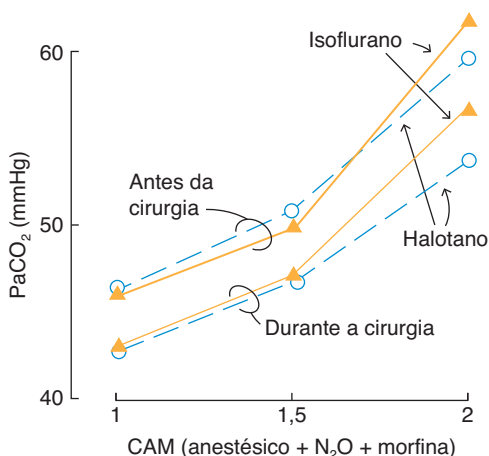


FIGURA 4-22 Impacto da estimulação cirúrgica sobre a PaCO_2 de repouso (mmHg) durante a administração de isoflurano ou halotano. (De Eger EI. Isoflurane [Forane]: A Compendium and Reference. 2nd ed. Madison, WI: Ohio Medical Products; 1985:1-110, com permissão.)

anestésicos voláteis facilitam a instituição da ventilação controlada).

- b. A ventilação pulmonar assistida é um método cuja eficácia é questionável para compensar os efeitos depressivos sobre a ventilação dos anestésicos voláteis (o limiar da apneia [PaCO_2 máxima não inicia a respiração espontânea] é de apenas 3-5 mmHg mais baixo do que a PaCO_2 durante a respiração espontânea).
5. **Resposta ventilatória à hipoxemia.** Todos os anestésicos inalatórios, incluindo o óxido nítrico, deprimem profundamente a resposta ventilatória à hipoxemia que, normalmente, é mediada pelos corpos carotídeos.
6. **Resistência e irritabilidade na via aérea** (Fig. 4-23)

D. Efeitos hepáticos

1. **O fluxo sanguíneo hepático** durante a administração de desflurano e sevoflurano é mantido similar ao do isoflurano (Fig. 4-24). A manutenção da oxigenação hepática em relação à demanda durante a exposição aos anestésicos é excepcionalmente importante, uma vez que a evidência de hipóxia dos hepatócitos é um mecanismo importante na etiologia multifatorial da disfunção hepática pós-operatória.

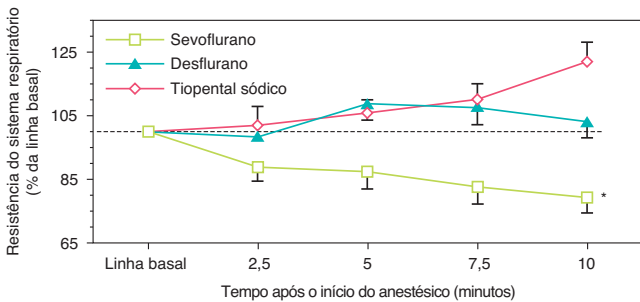


FIGURA 4-23 Alterações na resistência do sistema respiratório, como uma porcentagem do tiopental basal, registradas após intubação traqueal, mas antes da adição de sevoflurano ou desflurano aos gases inalados ou início da infusão de tiopental. As respostas da resistência da via aérea ao sevoflurano foram significativamente diferentes da resposta ao desflurano e tiopental. * $P < 0,05$ (Modificada de Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, et al. Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;93:404-408, com permissão.)

2. **Depuração de medicamentos.** Os anestésicos voláteis podem interferir com a depuração de medicamentos do plasma em decorrência da diminuição do fluxo sanguíneo hepático ou das enzimas que metabolizam os medicamentos.
 3. **Exames de função hepática.** Em voluntários humanos, ocorrem aumentos transitórios da atividade da alanina aminotransferase plasmática após administração de enflurano e desflurano, mas não com a administração de isoflurano (Fig. 4-25)
 4. **Hepatotoxicidade.** A disfunção hepática pós-operatória tem sido associada com a maioria dos anestésicos voláteis, dos quais o halotano merece maior atenção (Fig. 4-26).
- E. **Efeitos renais.** Os anestésicos voláteis produzem diminuições similares dose-relacionadas no fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular (TFG) e débito urinário (mais provavelmente refletindo os efeitos dos anestésicos voláteis sobre a pressão arterial sistêmica e DC). A hidratação pré-operatória atenua ou abole muitas das alterações da função renal associadas com anestésicos voláteis.
1. **Nefrotoxicidade induzida por flúor.** Todos os anestésicos voláteis introduzidos desde o metoxiflurano passam por um metabolismo significativamente menor e sua solubilidade diminuída em comparação com o metoxiflurano significa que quantidades substanciais do anestésico são exaladas e não estão disponíveis para o metabolismo hepático do flúor.

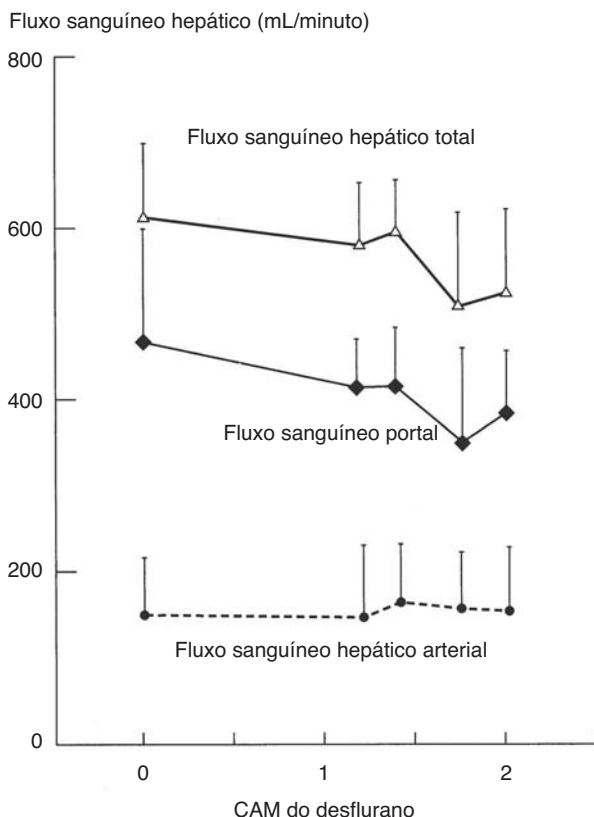


FIGURA 4-24 A administração de desflurano a cães não altera significativamente a perfusão hepática. (Média \pm SD.) (Modificada de Eger EI. Desflurane [Suprane]: A Compendium and Reference. Nutley, NJ: Anaquest; 1993:1-119, com permissão.)

2. **Nefrotoxicidade do haleto de vinilo.** Absorvedores de dióxido de carbono contendo potássio e hidróxido de sódio reagem com o sevoflurano (produto de degradação produzido em grandes quantidades). O composto A é uma nefrotoxina dose-dependente em ratos. A quantidade do composto A produzida na clínica tem sido consistentemente inferior às concentrações associadas à nefrotoxicidade em animais.

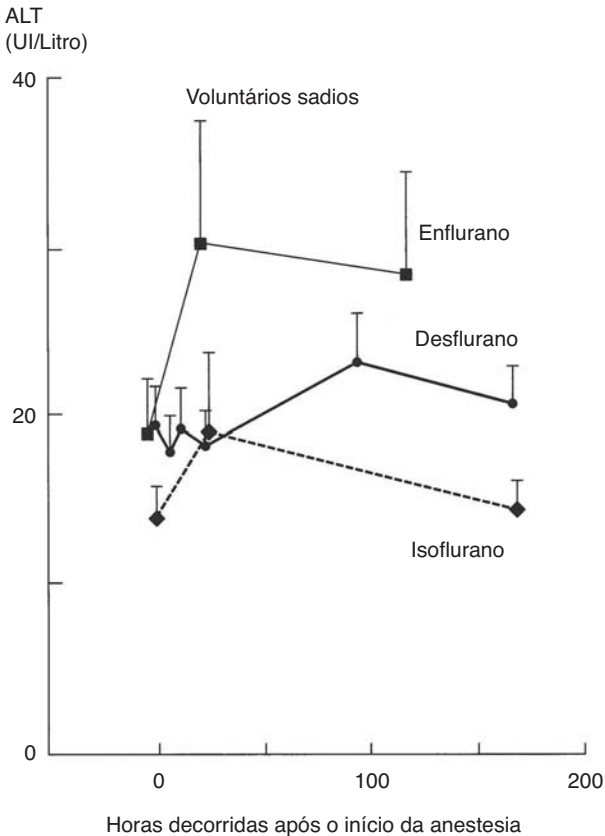


FIGURA 4-25 Os níveis plasmáticos da alanino-aminotransferase (ALT) não se alteram significativamente quando o enflurano, o desflurano ou o isoflurano são administrados a voluntários saudáveis. (Média \pm SD.) (Modificada de Eger EI. Desflurane [Suprane]: A Compendium and Reference. Nutley, NJ: Anaquest; 1993:1-119, com permissão.)

F. Efeitos em músculos esqueléticos

1. **Junção neuromuscular.** Os anestésicos voláteis produzem um aumento dose-dependente dos efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares, sendo os efeitos do enflurano, do isoflurano, do desflurano e do sevoflurano similares e mais intensos do que os do halotano.

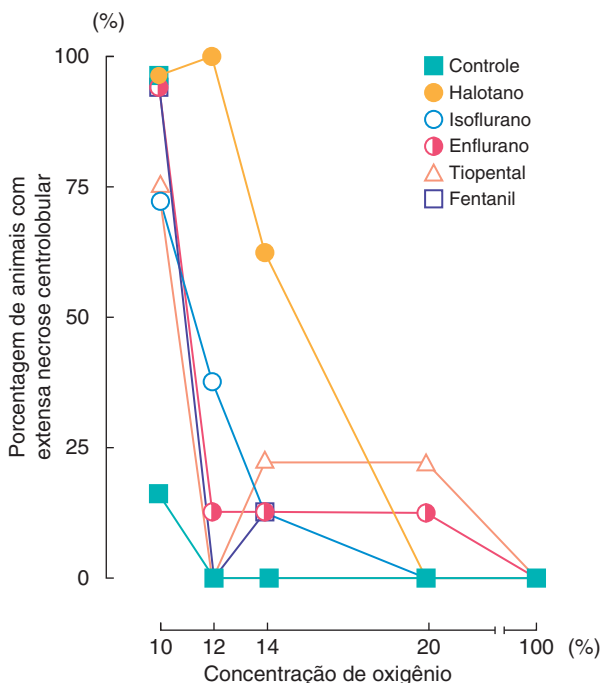


FIGURA 4-26 A lesão hepática pode ocorrer no modelo de rato após a administração de fármacos inalados ou injetados quando a concentração de oxigênio é de 10%. Por outro lado, a lesão hepática ocorre após a administração de halotano, mas não de enflurano ou isoflurano, quando a concentração inalada de oxigênio é de 12 ou 14%. (De Shingu K, Eger EI, Johnson BH, et al. Effect of oxygen concentration, hyperthermia, and choice of vendor on anesthetic-induced hepatic injury in rats. *Anesth Analg*. 1983;62:146-150, com permissão.)

2. **Hipertermia maligna.** Todos os anestésicos voláteis, incluindo o desflurano e o sevoflurano, podem desencadear hipertermia maligna em pacientes geneticamente suscetíveis, mesmo na ausência de administração concomitante de succinilcolina.
- G. **Efeitos obstétricos.** Os anestésicos voláteis produzem reduções dose-dependentes similares na contratilidade muscular uterina e no fluxo sanguíneo (Fig. 4-27).
- H. **Resistência à infecção.** Muitas funções normais do sistema imunológico estão deprimidas após a exposição do paciente à combinação

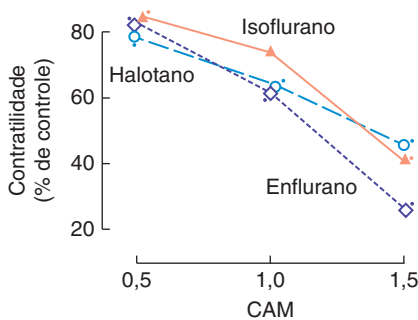


FIGURA 4-27 O impacto dos anestésicos voláteis sobre a contratilidade do músculo uterino liso estudado *in vitro*. * $P > 0,5$. (De Eger EI. Isoflurane [Forane]: A Compendium and Reference. Madison, WI: Ohio Medical Products; 1985:1-110, com permissão.)

anestésica (semelhante ao resultado do trauma cirúrgico e às respostas endócrinas e inflamatórias subsequentes.).

- I. **Neuropatia periférica.** Seres humanos que inalam cronicamente óxido nítrico para fins não médicos podem desenvolver uma neuropatia caracterizada por polineuropatia sensório-motora, frequentemente combinada com sinais de degeneração da medula espinal lateral posterior, semelhante à anemia perniciosa (a capacidade do óxido nítrico para oxidar irreversivelmente o átomo cobalto da vitamina B_{12} de tal modo que a atividade de enzimas dependentes da vitamina B_{12} diminui).

VII. O metabolismo de anestésicos inalatórios é muito pequeno, mas metabólitos intermediários, metabólitos finais ou produtos da degradação decorrentes da exposição a absorvedores do dióxido de carbono podem ser tóxicos para rins, fígado ou órgãos reprodutores (Tabela 4-7).

- A. **Determinantes do metabolismo.** A magnitude do metabolismo dos anestésicos inalatórios é determinada por (a) estrutura química, (b) atividade da enzima hepática, (c) concentração sanguínea do anestésico e (d) fatores genéticos (Fig. 4-28).

1. **Estrutura química.** Os locais de ligação éter e carbono-halogênio das moléculas dos anestésicos são os locais mais suscetíveis ao metabolismo oxidativo.
2. **Atividade enzimática hepática.** A atividade das enzimas hepáticas citocromo P450, responsáveis pelo metabolismo dos anestésicos voláteis, pode ser aumentada por diversos fármacos, incluindo os próprios anestésicos.

TABELA 4-7

Metabolismo dos anestésicos voláteis avaliado por meio da recuperação de metabólito *versus* estudos de equilíbrio de massa

Anestésico	Magnitude do metabolismo	
	Recuperação do metabólito (%)	Equilíbrio de massa (%)
Óxido nitroso	0,004	
Halotano	15-20	46,1
Enflurano	3	8,5
Isoflurano	0,2	0a
Desflurano	0,02	
Sevoflurano	5	

^aMetabolismo do isoflurano assumido como sendo zero para esse cálculo.

Fonte: Dados adaptados de Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, et al. The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology*. 1986;65:201-205.

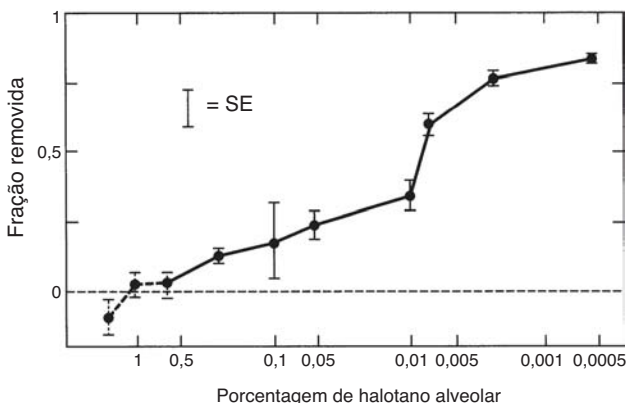


FIGURA 4-28 Fração de halotano removida durante a passagem através do fígado a concentrações alveolares progressivamente decrescentes. (De Sawyer DC, Eger EI II, Bahlam SH, et al. Concentration dependence of hepatic halothane metabolism. *Anesthesiology*. 1971;34:230-235, com permissão.)

B. Metabolismo de anestésicos inalatórios específicos

1. **Óxido nitroso.** Estima-se que 0,004% de uma dose de óxido nitroso absorvida sofra um metabolismo redutor para nitrogênio no trato gastrointestinal (TGI). Não há evidências de que o óxido nitroso passe por metabolismo oxidativo no fígado.
2. **Enflurano.** Estima-se que 3% do enflurano absorvido seja submetido a metabolismo oxidativo pelas enzimas citocromo P450 para formar fluoreto inorgânico e fluoreto orgânico (ver Tabela 4-7).
3. **Isoflurano.** Estima-se que 0,2% do isoflurano absorvido passe por metabolismo oxidativo pelas enzimas citocromo P450 (ver Tabela 4-7).
4. **Desflurano.** Estima-se que 0,02 do desflurano absorvido sofra metabolismo oxidativo pelas enzimas citocromo P450 (ver Tabela 4-7).
5. **A toxicidade do monóxido de carbono** reflete a degradação dos anestésicos voláteis que contêm um grupo funcional CHF_2 (desflurano, enflurano e isoflurano) por meio das bases fortes presentes nos absorvedores de dióxido de carbono desidratado.
 - a. O desflurano produz a concentração mais alta de monóxido de carbono (a bula do desflurano descreve esse risco), seguido pelo enflurano e isoflurano.
 - b. O sevoflurano não possui um grupo vinil e, assim, a produção de monóxido de carbono durante a exposição a absorvedores de dióxido de carbono é considerada improvável. No entanto, a formação de monóxido de carbono é um risco da administração de sevoflurano na presença de absorvedor de dióxido de carbono desidratado, principalmente quando ocorre uma reação exotérmica entre o anestésico volátil e um absorvedor desidratado.
6. **A detecção intraoperatória** de monóxido de carbono é difícil, porque a oximetria de pulso não é capaz de diferenciar entre carboxi-hemoglobina e oxi-hemoglobina.
 - a. Medidas moderadamente diminuídas da oximetria de pulso, apesar das pressões arteriais adequadas da PaO_2 (especialmente durante o primeiro caso do dia ou “fenômeno da manhã de segunda-feira”), devem sugerir a possibilidade de exposição ao monóxido de carbono e a necessidade de determinar a carboxi-hemoglobina.
 - b. Sequelas neurofisiológicas decorrentes do envenenamento por monóxido de carbono (defeitos cognitivos, alterações da personalidade, distúrbios da marcha) podem ocorrer em até 3 a 21 dias após a anestesia.

7. **Sevoflurano.** Estima-se que 5% do sevoflurano absorvido sofra metabolismo oxidativo pelas enzimas citocromo P450 formando metabólitos orgânicos e inorgânicos de flúor (ver Tabela 4-7)
 - a. As concentrações plasmáticas máximas de flúor são mais elevadas após a administração de sevoflurano do que após doses comparáveis de enflurano, mas a duração da exposição dos túbulos renais ao fluoreto que resulta do metabolismo do sevoflurano é limitada em decorrência da rápida eliminação pulmonar desse anestésico pouco solúvel no sangue.
 - b. A produção hepática de fluoreto a partir do sevoflurano pode ser inferior ao risco tóxico do que a produção intrarrenal de fluoreto a partir do enflurano.

Sedativos e hipnóticos intravenosos

- I. **Apanhado geral.** Nenhuma outra classe de agentes farmacológicos é mais importante para a prática anestesiológica do que os sedativos e hipnóticos intravenosos (IV) (ansiólise, sedação leve e profunda, anestesia geral). O termo sedativo refere-se a um fármaco que induz a um estado de calma ou sono, e o termo hipnótico refere-se à hipnose ou sono. Existe uma sobreposição significativa entre os dois termos e muitas vezes existem referências a todos esses fármacos como sedativos hipnóticos. Dependendo do agente específico, da dose e da taxa de administração, muitos sedativos hipnóticos podem ser usados para aliviar a ansiedade com sedação mínima, produzindo graus variáveis de sedação, ou induzir rapidamente o estado de inconsciência induzido por fármacos (anestesia geral).
- II. **Agonistas do ácido γ -aminobutírico.** O propofol é quimicamente distinto de todos os demais fármacos que atuam como sedativos hipnóticos IV. A administração de propofol de 1,5 a 2,5 mg/kg IV (equivalente ao tiopental, 4-5 mg/kg IV, ou metohexital, 1,5 mg/kg IV) como injeção IV rápida (15 segundos) produz inconsciência em aproximadamente 30 segundos. O despertar é mais rápido e completo do que com qualquer outra substância usada para indução IV rápida da anestesia. O rápido retorno da consciência com efeitos residuais mínimos sobre o sistema nervoso central (SNC) é uma das vantagens mais importantes do propofol em comparação com fármacos alternativos administrados para o mesmo fim.
 - A. **Preparados comerciais**
 1. O propofol é um fármaco insolúvel que requer um veículo lipídico para emulsificação. As formulações atuais do propofol usam óleo de soja como fase oleosa e lecitina de ovo como agente emulsificante, que é composta por triglicérides de cadeia longa. A formulação favorece o crescimento bacteriano e causa um aumento das concentrações de triglicérides no plasma quando se utilizam infusões IV prolongadas.

2. O diprivan e o propofol genérico diferem no que diz respeito aos conservantes usados.
 3. Não é recomendado misturar propofol com qualquer outro fármaco, uma vez que isso pode resultar em coalescência de gotículas de óleos, com risco de embolia pulmonar (EP).
 4. Uma emulsão de propofol com baixo teor lipídico (Ampofol) não necessita de um conservante ou retardante do crescimento bacteriano.
 5. Uma alternativa para as formulações de emulsões de propofol e os efeitos colaterais associados (dor à injeção, risco de infecção, hipertrigliceridemia e EP) é a criação de um pró-fármaco (Aquavan). Comparado com o propofol, esse pró-fármaco tem um início de ação mais lento, maior volume de distribuição e maior potência.
- B. **Mecanismo de ação.** Presume-se que o propofol exerce seus efeitos sedativos-hipnóticos pela interação do receptor do ácido A γ -aminobutírico (GABA_A) (GABA é o principal neurotransmissor inibitório cerebral).
- C. **Farmacocinética**
1. A depuração do propofol do plasma excede o fluxo sanguíneo hepático, enfatizando que a captação tissular (possivelmente nos pulmões), bem como o metabolismo hepático oxidativo pelo citocromo P450, é importante na remoção desse fármaco do plasma (Tabela 5-1).
 2. A meia-vida contexto-dependente do propofol é apenas minimamente influenciada pela duração da infusão (quando usado como sedativo para cuidados prolongados em unidades de terapia intensiva [UTI]; a meia-vida contexto-dependente é extremamente relevante). Apesar da rápida depuração por meio do metabolismo do propofol, não há nenhuma evidência de comprometimento da eliminação em pacientes com cirrose hepática.
- D. **Usos clínicos**
1. **Indução da anestesia.** A dose de indução do propofol em adultos saudáveis é 1,5 a 2,5 mg/kg IV (pacientes mais idosos necessitam de uma dose de indução 25-50% mais baixa). Um despertar completo sem efeitos residuais do SNC é característico do propofol.
 2. **Sedação intravenosa**
 - a. A curta meia-vida contexto-dependente do propofol, combinada com o curto período de equilíbrio entre plasma e sítio efetor, fazem do propofol um fármaco facilmente titulável para a sedação IV. A recuperação rápida, sem sedação residual, e a baixa incidência de náusea e vômito fazem do propofol um fármaco apropriado para técnicas ambulatoriais de sedação consciente. A dose usual de sedação cons-

TABELA 5-1

Características comparativas de fármacos comumente usados para indução

	Meia-vida de eliminação (h)	Vd (L/kg)	Depuração (mL/kg/min)	Pressão arterial sistêmica	FC
Propofol	0,5-1,5	3,5-4,5	30-60	Diminuída	Diminuída
Etomidato	2-5	2,2-4,5	10-20	Nenhuma alteração à diminuída	Sem alteração
Cetamina	2-3	2,5-3,5	16-18	Aumentada	Aumentada

Vd, volume de distribuição; FC, frequência cardíaca.

ciente de 25 a 100 $\mu\text{g/kg/minuto IV}$ produz efeitos analgésicos e amnésicos mínimos. Em pacientes selecionados, o midazolam ou um opioide podem ser adicionados ao propofol para sedação IV contínua.

- b. O propofol tornou-se o agente de escolha para procedimentos endoscópicos gastrintestinais de curta duração. SEDASYS é um sistema de liberação assistido por computador para fornecer sedação durante endoscopia alta e colonoscopia.
- c. Aumento da acidose metabólica, lipemia plasmática, bradicardia e insuficiência miocárdica progressiva foram descritos.
3. **Anestesia de manutenção.** A dose típica de propofol para a manutenção da anestesia é de 100 a 300 $\mu\text{g/kg/minuto IV}$, muitas vezes em combinação com um opioide de ação curta. A anestesia geral que inclui o propofol geralmente está associada a pouquíssimos vômitos e náusea no pós-operatório, e o despertar é rápido, com efeitos sedativos residuais mínimos.

E. Aplicações terapêuticas não hipnóticas

1. **Efeitos antieméticos.** A incidência de náusea e vômito pós-operatório é menor quando se administra propofol, independentemente da técnica anestésica. Quando usado para induzir e manter a anestesia, ele é ainda mais eficaz do que a ondansetrona para a prevenção de náusea e vômito pós-operatório. Doses sub-hipnóticas de propofol eficazes como antiemético não inibem o esvaziamento gástrico, e o propofol não é considerado um fármaco procinético.
2. **Efeito antipruriginoso.** 10 mg de propofol IV é eficaz no tratamento do prurido associado a opioides neuroaxiais ou colestase.
3. **Atividade anticonvulsivante.** O propofol apresenta atividades antiepilépticas, presumivelmente refletindo a inibição pré e pós-sináptica dos canais do íon cloreto (doses > 1 mg/kg IV reduzem a duração da convulsão de 35-45% em pacientes submetidos à eletroconvulsoterapia).
4. **Atenuação da broncoconstrição.** O propofol diminui a prevalência da sibilância após a indução da anestesia e intubação traqueal em pacientes saudáveis e asmáticos (Fig. 5-1). No entanto, a formulação do propofol que usa o metabissulfito como conservante pode provocar broncoespasmo em pacientes asmáticos.

F. Efeitos em sistemas orgânicos

1. Sistema nervoso central

- a. O propofol reduz a taxa metabólica cerebral para o oxigênio (TMCO_2), o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e a pressão intracraniana (PIC).

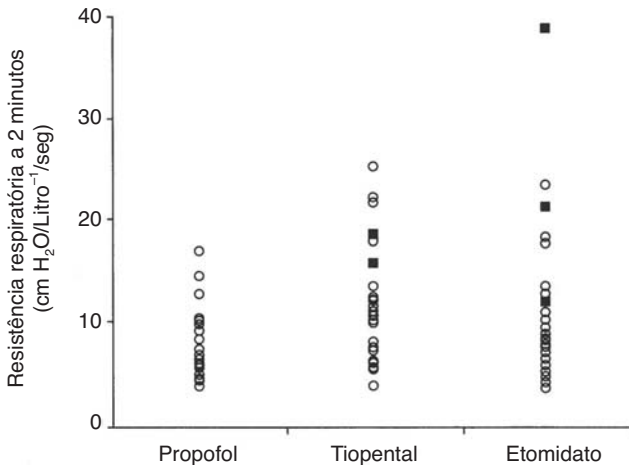


FIGURA 5-1 A resistência respiratória após intubação traqueal é menor após a indução da anestesia com propofol do que após a indução anestésica com tiopental ou etomidato. Os quadrados sólidos representam quatro pacientes que apresentavam chiado audível. (De Eames WO, Rooke GA, Sai-Chuen R, et al. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*. 1996;84:1307-1311, com permissão.)

- b. Potenciais evocados somatossensoriais (PESS) corticais, como os que são usados para monitorar a função da medula espinal, não se modificam significativamente na presença de propofol isoladamente, mas a adição de óxido nítrico ou um anestésico volátil resulta em redução da amplitude.
 - c. O desenvolvimento de tolerância a fármacos que deprimem o SNC é um achado comum, ocorrendo com a exposição repetida a opioides, fármacos sedativo-hipnóticos, cetamina e óxido nítrico (a tolerância ao propofol não se desenvolve em crianças submetidas à exposição repetida a esse fármaco durante tratamento radioativo).
2. **Sistema cardiovascular**
- a. O propofol promove reduções na pressão sanguínea sistêmica (Fig. 5-2). O relaxamento da musculatura lisa produzida pelo propofol deve-se primariamente à inibição da atividade vasoconstritora simpática.

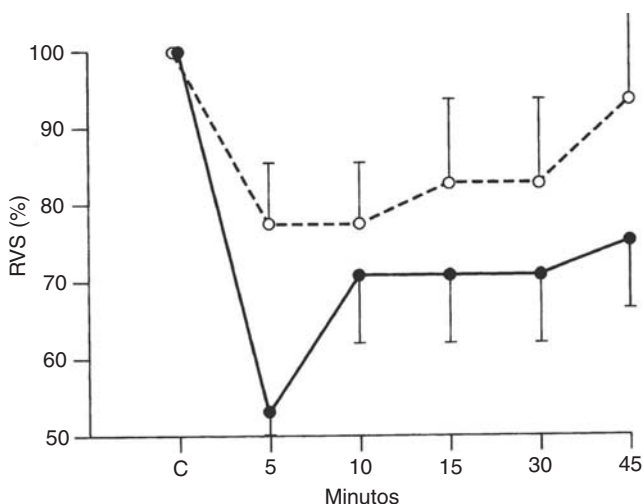


FIGURA 5-2 Alterações comparativas (expressas em % [média \pm SD]) a partir de valores controle (C) na resistência vascular sistêmica (RVS) nos 45 minutos após a administração de tiopental, 5 mg/kg IV (círculos abertos), ou propofol, 2,5 mg/kg IV (círculos sólidos). (De Rouby JJ, Andreev A, Leger P, et al. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology*. 1991;75:32-42, com permissão.)

- b. Os efeitos do propofol sobre a pressão sanguínea podem ser exagerados em pacientes hipovolêmicos, pacientes idosos e pacientes com comprometimento da função ventricular esquerda. A hidratação adequada antes da administração IV rápida de propofol é recomendada para minimizar a redução da pressão sanguínea.
- c. **Morte relacionada à bradicardia.** Bradicardia profunda e assistolia após a administração de propofol foram descritas em pacientes jovens e saudáveis, apesar do uso de anticolinérgicos profiláticos (o risco de óbito relacionado à bradicardia durante anestesia com propofol foi estimada em 1,4 em 100.000). O tratamento da bradicardia induzida por propofol pode requerer o uso de um β -agonista direto, como o isoproterenol.
3. **Pulmões.** O propofol induz a depressão dose-dependente da ventilação, e a apnéia ocorre em 25 a 35% dos pacientes após a

indução anestésica com propofol. Opioides administrados com a medição pré-operatória realçam a depressão ventilatória.

4. **Função hepática e renal.** O propofol em geral não afeta a função hepática ou renal, como demonstradas pelas determinações das enzimas transaminases hepáticas ou concentrações de creatinina (Cr).
 - a. Infusões prolongadas de propofol também resultam em excreção de urina esverdeada, refletindo a presença de fenóis na urina (não altera a função renal).
 - b. A excreção urinária de ácidos está aumentada após a administração de propofol e pode se manifestar como urina turva, quando o ácido úrico se cristalina na urina sob condições de pH e temperatura baixos (não considerada como prejudicial).
5. **Pressão intraocular.** O propofol está associado com reduções significativas na pressão intraocular, o que ocorre imediatamente após a indução da anestesia, mantendo-se assim durante a intubação traqueal.
6. **Coagulação.** O propofol inibe a agregação plaquetária, induzida por mediadores lipídicos pró-inflamatórios, incluindo o tromboxano A₂ e o fator de ativação plaquetária.
7. **Reações alérgicas.** Os pacientes que desenvolvem evidências de anafilaxia na primeira exposição ao propofol podem ter sido previamente sensibilizados pelo radical di-isopropil, que está presente em muitos preparados dermatológicos. Foi observada uma anafilaxia ao propofol, especialmente em pacientes com uma história de alergias a outros fármacos, frequentemente com bloqueadores neuromusculares.
8. **A acidose láctica** (“síndrome da infusão de propofol”) tem sido descrita em pacientes pediátricos e adultos que recebem infusões prolongadas de propofol em altas doses (75 µg/kg/minuto) ou por mais de 24 horas.
 - a. O mecanismo da acidose metabólica esporádica induzida pelo propofol não é claro, mas pode refletir um envenenamento (hipóxia citopática) da cadeia de transporte de elétrons e um distúrbio da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa pelo propofol ou um metabólito em pacientes suscetíveis (imitando as miopatias mitocondriais).
 - b. Quando se suspeita de acidose láctica induzida pelo propofol, o diagnóstico diferencial inclui a acidose metabólica hiperclorêmica associada com infusões de grande volume de solução fisiológica (SF) a 0,9% e acidose metabólica associada com geração excessiva de ácidos orgânicos, como o lactato e as cetonas (acidose diabéti-

ca, liberação de um torniquete). A determinação de uma diferença aniônica e medidas individuais de ânions e ácidos orgânicos diferenciará a acidose metabólica hiperclorêmica da acidose láctica.

9. **Atividade pró-convulsivante.** A maioria das “convulsões” induzidas pelo propofol durante a indução da anestesia ou emergências decorrentes da anestesia refletem movimentos excitatórios espontâneos de origem subcortical (que parecem não ser decorrentes de atividade epiléptica cortical). Aparentemente, não existe qualquer motivo para evitar a sedação com propofol, bem como a indução e a manutenção de anestesia em pacientes com convulsões conhecidas.
10. **Potencial de abuso.** Atividade intensa de sonhos, comportamento amoroso e alucinações foram fatos relatados durante a recuperação do propofol e infusões de propofol em baixa dose. Foi descrita uma dependência ao propofol.
11. **Crescimento bacteriano**
 - a. O propofol é um meio favorável ao crescimento de *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Infecções cirúrgicas pós-operatórias que se manifestam com elevações de temperatura foram atribuídas a contaminações extrínsecas do propofol. Por essa razão, recomenda-se que (a) seja usada uma técnica asséptica para a manipulação do propofol como a desinfecção da superfície do pescoço da ampola ou da rolha de borracha do frasco com álcool isopropílico a 70%; (b) o conteúdo da ampola contendo propofol deve ser aspirado para dentro de uma seringa estéril imediatamente após a abertura da ampola e administrado prontamente e (c) o conteúdo de uma ampola aberta deve ser descartado se não for utilizado no prazo de 6 horas.
 - b. Apesar desses problemas, existem evidências de que, se o propofol for aspirado assepticamente para dentro de uma seringa sem tampa, ele permanecerá estéril em temperatura ambiente durante vários dias.
12. **Propriedades antioxidantes.** O propofol tem propriedades antioxidantes que se assemelham aos da vitamina E antioxidante endógena (efeito neuroprotetor do propofol).
13. **Dor durante a injeção** é o evento adverso mais comumente associado com a administração de propofol em pacientes acordados. A administração prévia de lidocaína a 1% ou a administração prévia de um opioide potente de ação curta reduzem a incidência do desconforto experimentado pelo paciente.
14. **Outros efeitos**
 - a. O propofol não desencadeia a hipertermia maligna.

- b. A secreção de cortisol não é influenciada pelo propofol.

III: Etomidato é um composto carboxilado contendo imidazol e quimicamente não relacionado a outros fármacos usados para a indução IV da anestesia.

A. Preparados comerciais

1. A formulação original do etomidato (alta incidência de dor durante a injeção IV) foi alterada para uma emulsão de gordura, e isso praticamente aboliu a dor da injeção e a irritação venosa, ao passo que a incidência de mioclonia permaneceu inalterada.
2. Uma formulação oral de etomidato para liberação transmucosa demonstrou produzir sedação dose-dependente. A administração através da mucosa oral resulta em absorção sistêmica direta, uma vez que não passa pelo metabolismo hepático (concentrações sanguíneas mais altas são obtidas mais rapidamente em comparação com o fármaco administrado por via oral [VO]).

- B. Mecanismo de ação.** O efeito anestésico do etomidato consiste predominantemente no isômero R (+), que é aproximadamente cinco vezes mais potente do que o isômero S (-). A estereosseletividade do etomidato apoia o conceito de que os receptores GABA_A são o local de sua ação.

- C. Farmacocinética da absorção** (ver Tabela 5-1). O pronto despertar após uma dose única de etomidato reflete principalmente a redistribuição do fármaco do cérebro para locais tissulares inativos. O rápido metabolismo provavelmente também contribui para a pronta recuperação.

- D. Metabolismo.** O etomidato é rapidamente metabolizado pela hidrólise da cadeia lateral etil-éster, resultando em um composto hidrossolúvel e farmacologicamente inativo.

E. Uso clínico

1. O etomidato pode ser considerado como uma alternativa ao propofol e a barbitúricos para a indução IV da anestesia, especialmente na presença de um sistema cardiovascular instável. Após uma dose de indução de 0,2 a 0,4 mg/kg IV, o início da inconsciência ocorre dentro de um tempo de circulação braço-cérebro.
2. Movimentos mioclônicos involuntários são comuns durante o período de indução e resultam de alteração no equilíbrio de influências inibitórias e excitatórias do trato talamocortical (a frequência dessa atividade mioclônica pode ser atenuada por meio da administração prévia de um opioide).
3. O principal fator limitante do uso clínico do etomidato para a indução da anestesia é a capacidade desse fármaco de deprimir transitoriamente a função supracortical.

F. Efeitos colaterais**1. Sistema nervoso central**

- a. O etomidato é um potente vasoconstritor cerebral direto que diminui o FSC e a TMCO_2 em 35 a 45% (PIC previamente aumentada é diminuída pelo etomidato). A supressão da função supracortical limita a utilidade clínica para o tratamento da hipertensão intracraniana (HIC) a longo prazo.
- b. O etomidato pode ativar focos convulsivos, o que se manifesta como uma atividade rápida ao eletrencefalograma (EEG) (usar com cuidado em pacientes com epilepsia focal). Essa característica pode ser usada para facilitar a localização de focos convulsivos em pacientes submetidos à ressecção cortical de tecido epileptogênico. O etomidato também apresenta propriedades anticonvulsivantes e tem sido usado para interromper o estado epilético.
- c. Verificou-se que o etomidato aumenta a amplitude dos PESS, tornando mais confiável a monitorização dessas respostas.

2. Sistema cardiovascular

- a. A estabilidade cardiovascular é característica da indução anestésica com 0,3 mg/kg IV de etomidato (alterações mínimas na frequência cardíaca [FC], volume sistólico ou volume cardíaco, e a pressão arterial média [PAM] pode diminuir em até 15% em decorrência das diminuições da resistência vascular sistêmica [RVS]).
- b. O etomidato foi proposto para ser usado na indução anestésica em pacientes com pouca ou nenhuma reserva cardíaca. O etomidato pode diferir da maioria dos demais anestésicos IV, porque seus efeitos depressivos sobre a contratilidade cardíaca são mínimos a concentrações necessárias para a produção de anestesia.

3. Ventilação. Os efeitos depressivos do etomidato sobre a ventilação parecem ser menores do que os dos barbitúricos, embora a apnéia possa ocasionalmente acompanhar uma injeção IV rápida. Na maioria dos pacientes, reduções do volume corrente induzidas pelo etomidato são compensadas por aumentos na frequência respiratória (FR).**4.** A dor da injeção e a irritação venosa foram virtualmente eliminadas com o uso de etomidato em uma emulsão lipídica como veículo do fármaco, em vez do propilenoglicol.**5. Mioclonias**

- a. Anestésicos IV comumente administrados podem causar efeitos excitatórios que podem se manifestar como movi-

mentos espontâneos, como mioclonia, distonia e tremor. Esses movimentos espontâneos, particularmente a mioclonia, ocorrem em 50 a 80% dos pacientes que recebem etomidato na ausência de medicação prévia. A administração prévia de um opioide (fentanil, 1-2 $\mu\text{g/kg}$ IV) ou um benzodiazepínico pode diminuir a incidência de mioclonia associada com a administração de etomidato.

- b. O mecanismo da mioclonia induzida pelo etomidato parece ser a desinibição de estruturas subcorticais que normalmente suprimem a atividade motora extrapiramidal.

6. Supressão adrenocortical

- a. O etomidato causa supressão supracortical, produzindo uma inibição dose-dependente da conversão do colesterol em cortisol (Fig. 5-3). A enzima específica inibida pelo eto-

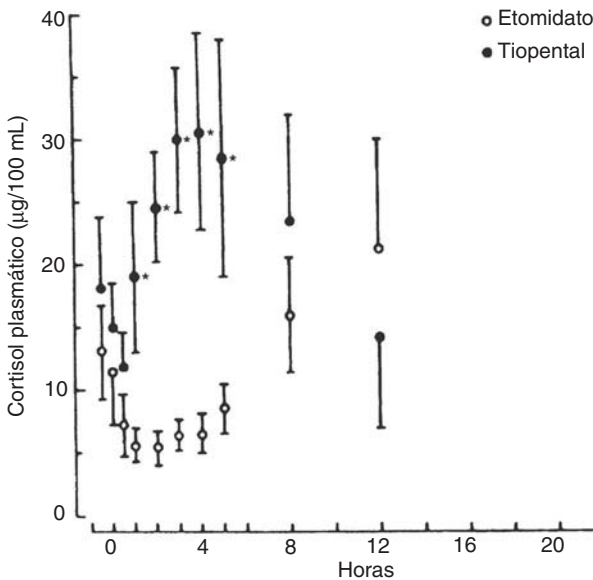


FIGURA 5-3 O etomidato, mas não o tiopental, está associado com reduções das concentrações plasmáticas de cortisol. * $P < 0,5$ comparado com tiopental; média \pm SD. (De Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, et al. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology*. 1984;61:652-656, com permissão.)

- midato parece ser a 11- β -hidroxilase (a inibição enzimática dura 4 a 8 horas após uma dose de indução de etomidato).
- b. Eventualmente, pacientes que apresentam septicemia ou hemorragia e que podem necessitar de uma resposta de cortisol intacta estarão em desvantagem se for administrado o etomidato.
 - c. Por outro lado, a supressão da função supracortical pode ser considerada desejável do ponto de vista da anestesia “sem estresse”.
7. Reações alérgicas após a administração de etomidato são poucas.

IV. Benzodiazepínicos (Tabela 5-2). O midazolam é o benzodiazepínico mais comumente usado no perioperatório. A meia-vida contexto-dependente mais longa do lorazepam faz desse fármaco uma escolha atraente para facilitar a sedação de pacientes em ambientes de cuidados intensivos. Os benzodiazepínicos são insuperáveis, contudo, se há disponibilidade de um antagonista farmacológico específico, o flumazenil.

- A. **Mecanismo de ação.** Os benzodiazepínicos parecem produzir seus efeitos farmacológicos facilitando as ações do GABA (não ativam os receptores GABA_A, mas aumentam a afinidade dos receptores de GABA (Fig. 5-4).

TABELA 5-2

Efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos

Ansiólise	
Sedação	Tratamento de insônia aguda
Ações anticonvulsivantes	
Relaxamento muscular mediado pela medula espinal	Inadequada para procedimentos cirúrgicos Sem influência sobre a dose necessária de fármacos bloqueadores neuromusculares
Amnésia anterógrada (aquisição ou codificação de novas informações)	A potência amnésica é maior do que o efeito sedativo O armazenamento da informação (amnésia retrógrada) não está alterado
Baixa tendência a produzir tolerância, abuso ou dependência	

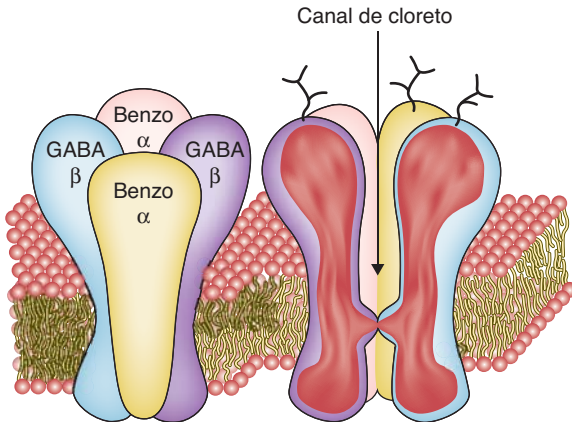


FIGURA 5-4 Modelo de receptor ácido γ -aminobutírico (GABA) formando um canal de cloreto. Os benzodiazepínicos (benzo) se acoplam seletivamente a subunidades α e se presume que facilitem a ação do neurotransmissor inibitório GABA em subunidades α . (De Mohler H, Richards JG. The benzodiazepine receptor: a pharmacologic control element of brain function. *Eur J Anesthesiol Suppl.* 1988;2:15-24, com permissão.)

B. Efeitos colaterais

1. Fadiga e sonolência são os efeitos colaterais mais comuns em pacientes tratados cronicamente com benzodiazepínicos.
2. Embora aparentemente não existam efeitos sobre a ventilação, pode ser prudente evitar esses fármacos em pacientes com doença pulmonar crônica caracterizada por hipoventilação e/ou redução da oxigenação arterial, pois eles podem interagir com outros medicamentos, levando a efeitos adversos.
3. Pode ocorrer diminuição da coordenação motora e comprometimento da função cognitiva, especialmente quando os benzodiazepínicos são usados em combinação com outros fármacos depressores do SNC.
4. A administração aguda de benzodiazepínicos pode produzir amnésia anterógrada, especialmente se houver ingestão concomitante de álcool.

C. Interações medicamentosas

1. Os benzodiazepínicos exercem efeitos sedativos sinérgicos com outros depressores do SNC, incluindo álcool, anestésicos inalatórios e venosos, opioides e α_2 -agonistas.

2. Os benzodiazepínicos diminuem o requerimento de anestésicos inalatórios e venosos durante a anestesia.
 3. Embora os benzodiazepínicos, especialmente o midazolam, potencializem os efeitos depressores dos opioides sobre a ventilação, suas ações analgésicas são reduzidas pelos benzodiazepínicos.
- D. **O midazolam** substituiu o uso do diazepam como medicamento pré-operatório e de sedação consciente. Os efeitos amnésicos do midazolam são mais potentes do que seus efeitos sedativos (os pacientes podem estar acordados, mas não se lembram de eventos e conversas, como, por exemplo, instruções pós-operatórias durante várias horas).
1. **Farmacocinética** (Tabela 5-3)
 - a. O midazolam sofre absorção rápida a partir do trato gastrointestinal (TGI) e cruza prontamente a barreira hematoencefálica (BHE).
 - b. Independentemente dessa passagem rápida para o cérebro, considera-se que o midazolam apresenta um tempo de equilíbrio plasma-sítio efetor lento (0,9-5,6 minutos) em comparação com outros fármacos, como o propofol e o tiopental. Portanto, as doses IV de midazolam devem ser suficientemente espaçadas, para que o pico do efeito clínico possa ser avaliado antes de considerar a repetição da dose.
 - c. A curta duração de ação de uma dose única de midazolam deve-se à sua solubilidade lipídica, levando a uma rápida redistribuição do cérebro para locais tissulares inativos, bem como uma depuração hepática rápida.
 2. **Metabolismo.** O midazolam é rapidamente metabolizado através de enzimas hepáticas e citocromo P450 do intestino delgado (CYP3A4) em metabólitos ativos e inativos (Fig. 5-5). O principal metabólito do midazolam, o 1-hidroxi-midazolam, tem aproximadamente a metade da atividade do composto de origem.
 3. **Efeitos sobre os sistemas orgânicos**
 - a. **Sistema nervoso central.** O midazolam, como outros benzodiazepínicos, produz reduções na $TMCO_2$ e no FSC análogas às apresentadas pelos barbitúricos e pelo propofol. A indução da anestesia com midazolam não evita aumentos da PIC associados com laringoscopia direta para intubação traqueal. Excitação paradoxal ocorre em menos de 1% dos pacientes que recebem midazolam e pode ser eficazmente tratada com um antagonista específico da benzodiazepina, o flumazenil.
 - b. **Ventilação.** O midazolam produz reduções da ventilação dose-dependente (pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC] apresentam uma depressão ainda

TABELA 5-3					
Farmacologia comparativa dos benzodiazepínicos					
	Dose equivalente (mg)	Vd (L/kg)	Ligação proteica (%)	Depuração (mL/kg/min)	Meia-vida de eliminação (h)
Midazolam	0,15-0,3	1,0-1,5	96-98	6-8	1-4
Diazepam	0,3-0,5	1,0-1,5	96-98	0,2-0,5	1-37
Lorazepam	0,05	0,8-1,3	96-98	0,7-1,0	10-20

Vd, volume de distribuição.

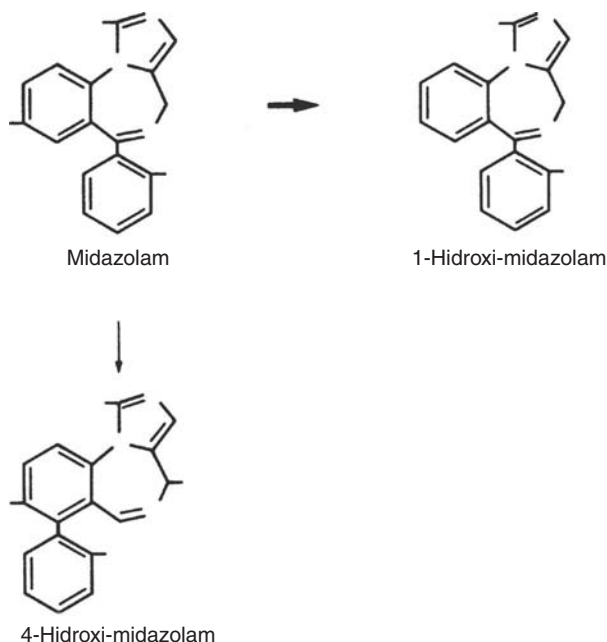


FIGURA 5-5 O principal metabólito do midazolam é o 1-hidroxi-midazolam. Uma quantidade menor de midazolam é metabolizada para 4-hidroxi-midazolam. (De Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985;62:310-324, com permissão.)

maior da ventilação induzida pelo midazolam). A apneia recorrente pode ocorrer após injeção rápida de grandes doses de midazolam ($> 0,15$ mg/kg IV), especialmente quando a medicação pré-operatória inclui um opioide.

- c. **Sistema cardiovascular.** O DC não é alterado pelo midazolam, sugerindo que as alterações da pressão sanguínea são decorrentes de diminuições da RVS.
4. **Usos clínicos**
 - a. **Medicação pré-operatória.** O midazolam é a medicação pré-operatória oral mais comumente usada em crianças. O xarope de midazolam para uso oral (2 mg/mL) é eficaz para produzir sedação e tem efeito ansiolítico a uma dose de 0,25 mg/kg com efeitos mínimos sobre a ventilação e a saturação de oxigênio. O midazolam administrado a 0,5 mg/

kg por via oral (VO), 30 minutos antes da indução anestésica, fornece sedação confiável e ansiólise em crianças e não leva a retardo no despertar.

- b. **Sedação intravenosa.** O midazolam em doses de 1,0 a 2,5 mg IV (início após 30 a 60 segundos, tempo decorrido para o pico de efeito 3-5 minutos, duração da sedação 15-80 minutos) é eficaz para a sedação durante anestesia regional, bem como para procedimentos terapêuticos de curta duração. A depressão da ventilação induzida pelo midazolam é seu efeito colateral mais significativo quando usado para sedação. A depressão ventilatória induzida pelo midazolam é exagerada (efeitos sinérgicos) na presença de opioides e outros fármacos depressivos do SNC. A idade mais avançada aumenta muito a variabilidade farmacodinâmica e está associada com uma sensibilidade geral aumentada aos efeitos hipnóticos do midazolam.
- c. **Indução da anestesia.** A anestesia pode ser induzida por meio da administração de midazolam, 0,1 a 0,2 mg/kg IV, durante 30 a 60 segundos. O início da inconsciência (interação sinérgica) é facilitado quando uma pequena dose de opioide (fentanil, 50-100 µg IV ou seu equivalente) precede a injeção do midazolam por 1 a 3 minutos. Em pacientes saudáveis recebendo pequenas doses de benzodiazepínicos, a depressão cardiovascular associada com esses fármacos é mínima. Quando ocorrem respostas cardiovasculares significativas, elas são mais provavelmente um reflexo da vasodilatação periférica induzida pelos benzodiazepínicos.
- d. **Manutenção da anestesia.** O midazolam pode ser administrado para suplementar opioides, propofol e/ou anestésicos inalatórios durante a manutenção da anestesia (as necessidades anestésicas dos anestésicos voláteis são diminuídas pelo midazolam de uma maneira dose-dependente).
- e. **Sedação pós-operatória.** A administração prolongada de midazolam IV (dose de carga 0,5-4 mg IV e dose de manutenção 1-7 mg IV por hora), para produzir sedação em pacientes intubados, resulta em saturação relativa dos tecidos periféricos pelo midazolam, e a depuração do sistema circulatório torna-se menos dependente da redistribuição para dentro dos tecidos periféricos e mais dependente do metabolismo hepático. A administração concomitante de doses analgésicas de opioides reduz fortemente a necessidade de doses de midazolam e resulta em uma recuperação mais rápida da sedação após a interrupção da infusão IV de

midazolam. O tempo de despertar após a infusão de midazolam está aumentado em pacientes mais idosos, obesos e na presença de doença hepática grave.

- f. **Movimento paradoxal da corda vocal** é uma causa de obstrução não orgânica da via aérea superior e estridor que podem manifestar-se no pós-operatório (midazolam 0,5-1 mg IV pode ser um tratamento eficaz).
- E. O **diazepam** é um benzodiazepínico altamente lipossolúvel com duração de ação mais prolongada em comparação com o midazolam. Em decorrência dos aspectos benéficos da farmacologia do midazolam, o diazepam parenteral raramente é usado como parte dos regimes anestésicos atuais (ver Tabela 5-3).
- F. O **lorazepam** é um sedativo e amnésico mais potente do que o midazolam e o diazepam, ao passo que seus efeitos sobre a ventilação, o sistema cardiovascular e os músculos esqueléticos lembram os de outros benzodiazepínicos.
- G. O **oxazepam** é um metabólito farmacologicamente ativo do diazepam (a duração da ação é mais curta do que a do diazepam, porque o oxazepam é convertido em metabólitos farmacologicamente inativos).
- H. O **alprazolam** tem significativos efeitos redutores da ansiedade em pacientes com ansiedade primária e ataques de pânico (podendo ser uma alternativa ao midazolam para a medicação pré-operatória).
- I. O **clonazepam** é um benzodiazepínico altamente lipossolúvel que é bem absorvido após a administração oral, sendo particularmente eficaz no controle e na prevenção de convulsões, especialmente mioclônicas e espasmos infantis.
- J. O **flurazepam** é usado exclusivamente para o tratamento da insônia (30 mg, VO, em adultos produz um efeito hipnótico em 15-25 minutos e dura 7-8 horas).
- K. O **temazepam** é um benzodiazepínico oral ativo, administrado exclusivamente para o tratamento da insônia. Independentemente da sua meia-vida de eliminação relativamente longa, o temazepam, na dosagem usada para o tratamento da insônia, dificilmente se faz acompanhar de sonolência residual na manhã seguinte.
- L. O **triazolam** é um benzodiazepínico absorvido VO eficaz no tratamento da insônia. Uma acentuada amnésia anterógrada ocorre quando esse fármaco é autoadministrado na tentativa de facilitar o sono de quem viaja para lugares com muita diferença de fuso horário.
- M. O **flumazenil** é um antagonista específico e exclusivo de benzodiazepínicos com alta afinidade pelos receptores benzodiazepínicos, onde exerce atividade agonista mínima (impede ou reverte,

de maneira dose-dependente, todos os efeitos agonistas dos benzodiazepínicos).

1. Dose e administração

- a. A dose de flumazenil deve ser titulada individualmente para obter o nível de consciência desejado. A dose inicial recomendada é 0,2 mg IV (8-15 $\mu\text{g/kg/IV}$), que caracteristicamente reverte os efeitos agonistas dos benzodiazepínicos no SNC em cerca de 2 minutos. Se necessário, novas doses de 0,1 mg IV (até um total de 1 mg IV) podem ser administradas a intervalos de 60 segundos.
 - b. A duração da ação do flumazenil é de 30 a 60 minutos, e doses suplementares do antagonista podem ser necessárias para manter o nível de consciência desejado. Uma alternativa às doses repetidas de flumazenil para manter o estado de vigília é a infusão contínua de dose baixa de flumazenil, 0,1 a 0,4 mg por hora.
 - c. A administração de flumazenil a pacientes que estão sendo tratados com medicamentos antiepilépticos para o controle da atividade convulsiva não é recomendada, pois pode precipitar convulsões agudas por abstinência medicamentosa.
- 2. Efeitos colaterais.** O antagonismo ao excesso de efeitos agonistas de benzodiazepínicos induzidos pelo flumazenil não é acompanhado por ansiedade aguda, hipertensão, taquicardia ou evidência de resposta de estresse em pacientes pós-operatórios.

V. Benzodiazepínicos não benzodiazepínicos de ação curta. Zaleplona, zolpidem e eszopiclone têm seletividade para certas subunidades de receptores GABA, resultando em um perfil clínico para o tratamento de distúrbios do sono que é mais eficaz e tem menos efeitos colaterais do que os benzodiazepínicos convencionais. O zaleplona (10 mg VO) tem uma eliminação rápida, de modo que existem menos efeitos colaterais residuais após a administração de uma única dose ao deitar.

VI. Barbitúricos. A introdução do tiopental em 1934 revolucionou a prática da anestesia ao possibilitar a indução da anestesia geral em segundos, evitando uma indução lenta, frequentemente desagradável e mais perigosa com dietil éter. Hoje, o tiopental* e outros barbitúricos sedativo-hipnóticos que foram importados já não estão mais disponíveis, porque essas empresas cessaram a exportação de barbitúricos para

*N. de R.T. No Brasil o tiopental ainda se encontra disponível.

os Estados Unidos para protestar contra sua utilização como parte do “coquetel” da injeção letal utilizada para a pena de morte.

VII. Sedativos e hipnóticos não ácido γ -aminobutíricos

- A. A **cetamina** (cloridrato de cetamina) é um derivado da fenciclidina que produz “anestesia dissociativa”, que se caracteriza pela evidência eletrencefalográfica de dissociação entre o sistema límbico e o talamocortical (que se assemelha a um estado cataléptico no qual os olhos permanecem abertos com um nistagmo lento, e o paciente não é comunicativo, embora pareça estar consciente). Com frequência, ocorrem graus variáveis de hipertonía e movimentos musculares esqueléticos propositais, independentemente do estímulo cirúrgico. O paciente é amnésico, e a analgesia é intensa. A frequência de instalação de um delírio limita a utilidade clínica da cetamina como agente único. A cetamina é um fármaco com potencial de abuso significativo.

1. Relações entre estrutura-atividade

- a. A presença de um átomo de carbono assimétrico resulta na existência de dois isômeros ópticos de cetamina. A forma racêmica da cetamina tem sido a preparação mais frequentemente utilizada, embora a S (+)-cetamina esteja clinicamente disponível (produz analgesia mais intensa, tem metabolismo mais rápido e, portanto, recuperação mais rápida, menos salivação e incidência mais baixa de reações de despertar do que a R [-]-cetamina).
- b. Ambos os isômeros de cetamina parecem inibir a recaptação das catecolaminas para dentro das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares (efeito semelhante ao da cocaína).

2. **Mecanismo de ação.** Sabe-se que a cetamina interage com múltiplos receptores do SNC (N-metil-D-aspartato [NMDA], receptores opioides, receptores monoaminérgicos, receptores muscarínicos), mas não foi estabelecida uma associação clara entre a interação com o receptor e seu comportamento específico.

3. **Farmacocinética** (ver Tabela 5-1). As concentrações plasmáticas de pico da cetamina ocorrem dentro de 1 minuto após a administração IV e em 5 minutos após a injeção intramuscular (IM). A extrema solubilidade lipídica da cetamina garante sua rápida transferência através da BHE (os aumentos do FSC induzidos pela cetamina podem facilitar a liberação do fármaco).

4. Metabolismo

- a. Uma via importante do metabolismo é a demetilação da cetamina pelas enzimas citocromo P450 para formar a norcetamina (esse metabólito ativo pode contribuir com os efeitos prolongados da cetamina, especialmente com doses repetidas ou com uma infusão IV contínua).

- b. A tolerância pode ocorrer em pacientes queimados recebendo mais do que duas exposições de cetamina em intervalos curtos. O desenvolvimento de tolerância também é consistente com relatos de dependência de cetamina.
5. **Usos clínicos.** A cetamina é o único fármaco que provoca analgesia intensa em doses subanestésicas, produzindo a pronta indução da anestesia quando administrado em doses IV mais elevadas. A inclusão de um antissialogogo na medicação pré-operatória frequentemente é recomendada para diminuir a probabilidade de tosse e laringoespasmus decorrente de secreções salivares induzidas pela cetamina.
- a. **Analgesia.** Uma analgesia eficaz pode ser obtida com doses subanestésicas de cetamina de 0,2 a 0,5 mg/kg IV. Acredita-se que a analgesia seja maior para a dor somática do que para a dor visceral. Os efeitos analgésicos da cetamina provavelmente são decorrentes de sua atividade nos sistemas talâmico e límbico, que são responsáveis pela interpretação dos sinais dolorosos.
 - b. **Indução da anestesia** é produzida por meio da administração de cetamina, 1 a 2 mg/kg IV ou 4 a 8 mg/kg IM. Em 30 a 60 segundos após a administração IV, ocorre a perda de consciência, e em 2 a 4 minutos após a injeção IM. A inconsciência está associada com a manutenção de reflexos faríngeos e laríngeos normais ou apenas pouco deprimidos. O retorno à consciência geralmente ocorre em 10 a 20 minutos após uma dose de indução de cetamina IV. Em decorrência de seu rápido início de ação, a cetamina tem sido usada como um fármaco de indução IM em crianças e em pacientes com problemas mentais difíceis de manejar, independentemente de sua idade. Devido a sua intensa atividade analgésica, a cetamina tem sido usada intensivamente para trocas de curativos de queimaduras, debridamentos e procedimentos de transplante de pele. A indução anestésica em pacientes agudamente hipovolêmicos é frequentemente obtida com a cetamina, com as vantagens dos efeitos cardioestimulantes do fármaco (que pode se transformar em um depressor miocárdico caso ocorra depleção dos depósitos de catecolamina e se as respostas do sistema nervoso simpático [SNS] estiverem prejudicadas). O nistagmo, associado com a administração de cetamina, pode ser indesejável em cirurgias ou exames oculares realizados com anestesia. A cetamina tem sido administrada de forma segura a pacientes com hipertermia maligna.

- c. **Reversão da tolerância opioide.** Doses subanestésicas de cetamina são eficazes na prevenção e na reversão da tolerância induzida pela morfina (acredita-se que envolva uma interação entre receptores NMDA, a via do óxido nítrico e os receptores μ -opíoides).
6. **Efeitos colaterais.** A cetamina é única entre os anestésicos injetáveis em sua capacidade de estimular o sistema cardiovascular e produzir delírio ao acordar.
 - a. **Sistema nervoso central.** A cetamina é tradicionalmente considerada para o aumento do FSC e da $TMCO_2$, embora também existam evidências sugerindo que isso pode não ser uma generalização válida.
 - b. **Sistema cardiovascular.** A cetamina produz efeitos cardiovasculares que se assemelham à estimulação do SNS (Tabela 5-4). Pacientes criticamente doentes às vezes respondem à cetamina com reduções inesperadas da pressão arterial sistêmica e DC, o que reflete a depleção dos depósitos endógenos de catecolaminas e a exaustão dos mecanismos

TABELA 5-4**Efeitos circulatórios da cetamina**

	Controle	Cetamina (2 mg/kg IV)	Alteração percentual
FC (batimentos/minuto)	74	98	+33
PAM (mmHg)	93	119	+28
Índice de volume sistólico (mL/m ²)	43	44	
RVS (unidades)	16,2	15,9	
Pressão atrial direita (mmHg)	7,0	8,9	
Pressão diastólica ventricular esquerda final (mmHg)	13,0	13,1	
Pressão da artéria pulmonar (mmHg)	17,0	24,5	+44
Índice de trabalho minuto (kg/min/m ²)	5,4	8,9	+40
Índice de tempo de tensão (mmHg/s)	2.799	4.600	+68

FC, frequência cardíaca; PAM, pressão arterial média; RVS, resistência vascular sistêmica.

compensatórios do SNS, desencadeando efeitos depressores miocárdicos diretos da cetamina.

- c. **Ventilação e via aérea.** A cetamina não produz depressão significativa da ventilação. O tônus dos músculos esqueléticos da via aérea é bem mantido, e os reflexos da via aérea superior permanecem relativamente intactos após a administração de cetamina. Independente da manutenção dos reflexos da via aérea superior, a anestesia pela cetamina deve ser acompanhada de proteção dos pulmões contra a aspiração através da inserção de uma sonda intratraqueal com balonete. As secreções das glândulas salivares e glândulas mucosas traqueobrônquicas aumentam com a administração IM ou IV de cetamina, levando à recomendação frequente de incluir um antissialagogo à medicação pré-operatória quando o uso desse fármaco está previsto.
 - d. **Tônus broncomotor.** A cetamina tem atividade broncodilatadora e é usada em doses subanestésicas para o tratamento do broncoespasmo na sala de cirurgia e na UTI.
 - e. **Reações alérgicas.** A cetamina não provoca a liberação de histamina e raramente, ou nunca, causa reações alérgicas.
7. **Delírio ao despertar (efeitos psicodélicos).** O despertar da anestesia com cetamina no período pós-operatório pode estar associado com ilusões visuais, auditivas, proprioceptivas e confusional, que podem progredir para o delírio. A cegueira cortical pode estar presente em caráter transitório. Sonhos e alucinações podem ocorrer até 24 horas após a administração de cetamina. A incidência observada do delírio ao despertar após uso da cetamina varia de 5 a 30%, sendo parcialmente dose-dependente. Os fatores associados com um aumento da incidência do delírio ao despertar incluem (a) idade superior a 15 anos, (b) sexo feminino, (c) doses de cetamina superiores a 2 mg/kg IV e (d) um histórico de transtornos de personalidade ou sonhos frequentes.
- b. **Prevenção.** Os benzodiazepínicos revelaram-se mais eficazes na prevenção desse fenômeno, sendo o midazolam mais eficaz do que o diazepam. Uma abordagem comum consiste em administrar benzodiazepina IV cerca de 5 minutos antes da indução anestésica com cetamina. A inclusão de atropina na medicação pré-operatória pode aumentar a incidência de delírio ao despertar. Apesar de opiniões contrárias, não há nenhuma evidência de que permitir que os

pacientes acordem da anestesia em lugares tranquilos altere a incidência do delírio ao despertar.

8. Interações medicamentosas

- a. A importância de um SNC intacto e normalmente funcionando na determinação dos efeitos cardiovasculares da cetamina é enfatizada pela depressão hemodinâmica, em vez da estimulação que ocorre quando a cetamina é administrada na presença de anestésicos inalatórios.
 - b. O realce de fármacos bloqueadores neuromusculares despolarizantes induzido pela cetamina pode refletir a interferência da cetamina com a ligação de íons cálcio ou seu transporte.
- B. O **dextrometorfano** é um antagonista NMDA de baixa afinidade, um ingrediente comum em antitussígenos vendidos sem receita médica. Diferente da codeína, esse fármaco raramente produz salivação ou distúrbios gastrintestinais. Seus efeitos euforizantes levam a um potencial de abuso significativo.
- C. A **dexmedetomidina** é um agonista α_2 -adrenérgico potente, específico e altamente seletivo (1.620:1 α_2 para α_1). Uma das mais altas densidades de receptores α_2 está presente no *locus ceruleus* da ponte, uma fonte importante de inervação do SNS do prosencéfalo e um modulador vital do estado de vigília (os efeitos sedativos evocados pela dexmedetomidina muito provavelmente refletem a inibição desse núcleo).
1. **Usos clínicos.** Tal como com a clonidina, o tratamento prévio com dexmedetomidina atenua as respostas hemodinâmicas à intubação traqueal, diminui as concentrações plasmáticas de catecolamina, reduz as necessidades perioperatórias de anestésicos inalatórios e aumenta a probabilidade de hipotensão. Apesar da acentuada analgesia e sedação dose-dependente produzida por esse fármaco, ocorre apenas leve depressão da ventilação. A dexmedetomidina aumenta significativamente a gama de temperaturas, não desencadeando defesas termorregulatórias. Por essa razão, a dexmedetomidina, tal como a clonidina, é capaz de promover hipotermia perioperatória e também pode ser um tratamento eficaz para tremores não induzidos termicamente. Uma bradicardia grave pode seguir a administração de dexmedetomidina.
 2. **Sedação pós-operatória.** A dexmedetomidina (0,2-0,7 $\mu\text{g/kg/hora IV}$) é útil para a sedação de pacientes sob cuidados pós-operatórios críticos em um ambiente de UTI, particularmente quando é necessária ventilação mecânica (VM) através de um tubo traqueal.

VII. A escopolamina atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, onde se liga a receptores muscarínicos colinérgicos (Tabela 5-5).

A. Usos clínicos

1. Sedação

- a. A escopolamina é o único fármaco anticolinérgico usado primariamente para sedação (0,3-0,5 mg IM ou IV). A escopolamina também aumenta significativamente os efeitos sedativos de fármacos administrados concomitantemente, em especial opioides e benzodiazepínicos (a combinação de morfina IM e escopolamina já foi uma forma muito popular de sedação pré-operatória).
 - b. Ocasionalmente, os efeitos dos fármacos anticolinérgicos sobre o SNC, em especial a escopolamina, causam sintomas que variam de inquietude à sonolência. Esses sintomas têm maior probabilidade de ocorrer em pacientes idosos e devem ser considerados como uma explicação possível para o atraso no despertar da anestesia ou para a agitação no período pós-operatório precoce. A fisostigmina (2 mg IV) é eficaz para reverter a inquietude ou a sonolência decorrente dos efeitos de fármacos anticolinérgicos de aminas terciárias.
2. **Efeito antissialológico.** A escopolamina é um potente antissialológico, sendo escolhido quando se deseja efeito antissialológico e sedação da medicação pré-operatória.

B. Efeitos colaterais

1. Midríase e cicloplegia

- a. Pacientes com glaucoma e parturientes necessitam de considerações especiais para o uso de fármacos anticolinérgicos como medicação pré-operatória (os efeitos midríaticos da escopolamina são maiores do que os da atropina, sugerindo cautela na administração da escopolamina a pacientes com glaucoma).
- b. A midríase produzida por um fármaco anticolinérgico é completamente compensada pela instilação sobre a córnea de um fármaco anticolinesterásico, como a pilocarpina.

2. Síndrome anticolinérgica central

- a. A escopolamina e, em menor extensão, a atropina podem entrar no SNC produzindo sintomas característicos, como a síndrome anticolinérgica central (os sintomas variam de agitação e alucinações à sonolência e perda da consciência).
- b. A fisostigmina, fármaco anticolinesterásico de amina terciária lipossolúvel administrada em doses de 15 a 60 µg/kg IV, é um tratamento específico para a síndrome anticolinérgica central. Pode ser necessário repetir o tratamento a cada 1 a 2 horas.

TABELA 5-5

Efeitos comparativos de fármacos anticolinérgicos

	Sedação	Antissialagogo	Aumento da FC	Relaxamento de músculo liso
Atropina	+	+	+++	++
Escopolamina	+++	+++	+	+
Glicopirrolato	0	++	++	++
Midríase			Diminui a secreção gástrica de íon hidrogênio	
Cicloplegia		Previne náusea induzida pelo movimento		Altera a FC fetal
Atropina	+	+	+	0
Escopolamina	+++	+++	+	?
Glicopirrolato	0	0	+	0

0, não; +, leve; ++, moderada; +++, acentuada.
FC, frequência cardíaca.

C. *Overdose*

1. A *overdose* deliberada ou acidental com um fármaco anticolinérgico leva rapidamente ao início de sintomas característicos de bloqueio colinérgico do receptor muscarínico (a boca fica seca, existe fotofobia e a fala é difícil, existe borramento da visão e a taquicardia é proeminente). A pele apresenta-se seca e avermelhada, e uma erupção pode aparecer principalmente sobre a face, o pescoço e o tórax superior (área de coloração avermelhada). Mesmo doses terapêuticas de fármacos anticolinérgicos podem, algumas vezes, dilatar seletivamente vasos cutâneos na área de coloração avermelhada. A temperatura basal pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos, especialmente quando a temperatura ambiente também está elevada.
2. Eventos fatais decorrentes de uma *overdose* de fármaco anticolinérgico incluem convulsões, coma e paralisia do centro ventilatório medular.

Fisiologia da dor

A definição de dor proposta pela International Association for the Study of Pain enfatiza a natureza complexa da dor como uma condição física, emocional e psicológica. A falha em perceber os fatores complexos que afetam a experiência da dor com base inteiramente em achados do exame físico e exames laboratoriais pode levar a mal-entendidos e ao seu tratamento inadequado. O sistema nociceptivo é altamente complexo e passível de adaptação. A sensibilidade da maioria de seus componentes pode ser reajustada por uma variedade de condições fisiológicas e patológicas.

I. O impacto social da dor

- A. Estima-se que a dor crônica pode afetar até 40% da população adulta (a prevalência da dor lombar baixa varia de 8-37%).
- B. Os custos da sociedade relacionados à dor crônica são imensos, com custo anual estimado, para dor lombar, cefaleia enxaquecosa e artrite, de 40 bilhões de dólares, excluindo os custos de procedimentos cirúrgicos para o tratamento da dor e os dias de trabalho perdidos.

II. Neurobiologia da dor. A experiência da dor envolve uma série de processos neurofisiológicos complexos, denominados coletivamente *nociceção*, com quatro componentes distintos: *transdução, transmissão, modulação e percepção* (Tabela 6-1).

III. Fisiologia da dor de nervos periféricos

- A. **Nociceptores (receptores da dor)** são uma classe especializada de aferentes primários que respondem a estímulos nocivos intensos na pele, nos músculos, nas articulações, nas vísceras e na vasculatura.
 - 1. Os nociceptores permanecem inativos até serem estimulados por energia suficiente para atingir o limiar do estímulo (de repouso).
 - 2. Tipos específicos de nociceptores reagem a diferentes tipos de estímulos (Tabela 6-2).

TABELA 6-1**Componentes da dor**

Transdução	Processo por meio do qual um estímulo nocivo (calor, frio, distorção mecânica) é convertido em um impulso elétrico em terminações nervosas sensoriais
Transmissão	Condução de impulsos elétricos para o SNC
Modulação	Processo de transmissão alternada da dor (mecanismos inibitórios e excitatórios)
Percepção	Provavelmente mediada pelo tálamo

SNC, sistema nervoso central.

- B. A **sensibilização dos nociceptores** refere-se à responsividade aumentada dos neurônios periféricos responsáveis pela transmissão da dor ao estímulo do calor, do frio, da mecânica ou da química (atribuível à liberação de mediadores inflamatórios e adaptação de vias de sinalização).
1. A dor crônica ocorre quando as condições associadas com a inflamação não se resolvem, resultando em sensibilização da via periférica e central de sinalização da dor e aumento das sensações dolorosas a estímulos normalmente dolorosos (*hiperalgesia*) e à percepção de sensações dolorosas em resposta a estímulos normalmente não dolorosos (*alodinia*).
 2. Várias substâncias químicas endógenas, neurotransmissores e peptídeos (substância P) podem ativar diretamente os nociceptores, e outras (serotonina, histamina) podem ativar as células inflamatórias, que, por sua vez, liberam citocinas (Fig. 6-1).

TABELA 6-2**Resposta de nociceptores a diferentes tipos de estímulo**

Tipo de nociceptor	Estímulo evocando uma resposta
Aferências de fibra C não mielinizadas (velocidade de condução < 2 m/s)	Dor em queimação por calor e pressão mantida
Aferências de fibra A mielinizadas tipo I (velocidade de condução > 2 m/s)	Estímulos mecânicos, químicos e de calor
Tipo II mielinizadas (velocidade de condução cerca de 15 m/s)	Calor

C. Hiperálgia primária e hiperálgia secundária

1. A lesão e a inflamação tissulares pode ativar uma cascata de eventos, levando a um aumento da dor em resposta a um determinado estímulo nocivo (*hiperalgesia*).
2. A hiperálgia no local original da lesão é denominada *hiperalgesia primária*, e a hiperálgia na pele lesionada que circunda a lesão é denominada *hiperalgesia secundária*.

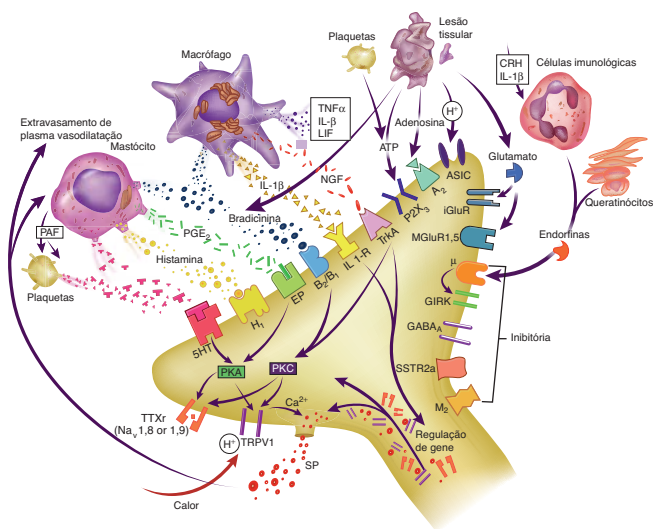


FIGURA 6-1 Metabolismo celular subjacente à sensibilização de nociceptor induzido pela inflamação periférica. As células imunológicas ativadas (macrófagos, mastócitos e outras células imunológicas), bem como células lesionadas, liberam numerosos produtos químicos que podem sensibilizar, direta ou indiretamente, os terminais de nervos periféricos. A_2 , receptor da adenosina A_2 ; ASIC, canal iônico com sensor ácido; B_2/B_1 , receptor de bradicinina; CRH, hormônio liberador de corticotropina; EP, receptor E-prostanóide; GIRK, canal de potássio retificador interno acoplado à proteína G; H_1 , receptor histamina H_1 ; iGluR, receptor ionotrópico de glutamato; IL-1 β , interleucina 1 β ; mGluR, metabotrópico do glutamato; NGF, fator de crescimento do nervo; P2X $_3$, receptor purinérgico P2X canal iônico 3 controlado por ligante; PAF, fator ativador plaquetário; PGE $_2$, prostaglandina E $_2$; PKA, proteinocinase A; PKC, proteinocinase C; SP, substância P; SSTR2A, receptor 2A da somatostatina; TNF- α , fator de necrose tumoral; TrkA, receptor A da tirosinocinase; TRPV1, receptor de potencial transitório vaniloide 1; TTXr, canal de sódio tetrodotoxina-resistente; μ , receptor μ -opióide; M $_2$, receptor muscarínico; 5HT, serotonina; LIF, fator inibidor da leucemia.

IV. Fisiologia do sistema nervoso central (SNC). A transmissão da dor de nociceptores periféricos para a medula espinal e estruturas superiores do SNC é um processo dinâmico envolvendo diversas vias, numerosos receptores, neurotransmissores e segundos mensageiros (Fig. 6-2).

A. Corno dorsal: o relê central para a nociceção

1. As fibras aferentes de nociceptores periféricos entram na medula espinal através da raiz dorsal, ascendem ou descendem vários segmentos no trato de Lissauer e fazem sinapse com neurônios do corno dorsal para a integração primária da informação nociceptiva periférica.
2. Os terminais dos aferentes primários ocupam localizações espaciais altamente ordenadas no corno dorsal. O corno dorsal consiste em seis lâminas (Fig. 6-3).

B. A teoria do portão propõe que a informação dolorosa é projetada para as regiões cerebrais supraspinais quando o portão está aberto, ao passo que o estímulo doloroso não é percebido quando o portão está fechado em decorrência de impulsos inibitórios simultâneos (Fig. 6-4).

C. Sensibilização central dos neurônios do corno dorsal

1. A inflamação e a lesão periférica de nervos podem alterar a eficácia sináptica e induzir a sensibilização central nos neurônios do corno dorsal, considerada como um mecanismo fundamental subjacente à indução e à manutenção da dor crônica.
2. Uma forma de sensibilização central é o aumento da sensibilidade dos neurônios do corno dorsal, um aumento progressivo e dependente da atividade de resposta dos neurônios ao longo de uma cadeia de impulsos.
3. A segunda forma de sensibilização central é uma plasticidade heterossináptica atividade-dependente que sobrevive ao estímulo inicial por dezenas de minutos (Fig. 6-5).

D. Via ascendente para a transmissão da dor

1. As vias ascendentes (trato espinotalâmico, trato espino-hipotalâmico) da medula espinal para locais no tronco cerebral e tálamo são importantes para a percepção e a integração da informação nociceptiva.
2. O trato espinotalâmico relaciona-se mais intimamente com a dor, a temperatura e a sensação de prurido.

E. Modulação supraspinal da nociceção

1. Diversas áreas cerebrais foram identificadas como criticamente envolvidas com a formação dos aspectos emocionais da dor e a modulação central da percepção dolorosa.
2. Seres humanos anestesiados e desprovidos da percepção consciente da dor ainda apresentam ativação cerebelar significativa evocada pela dor, sugerindo que a atividade cerebelar evocada pela dor pode ser mais importante na regulação da atividade nociceptiva aferente do que a percepção da dor.

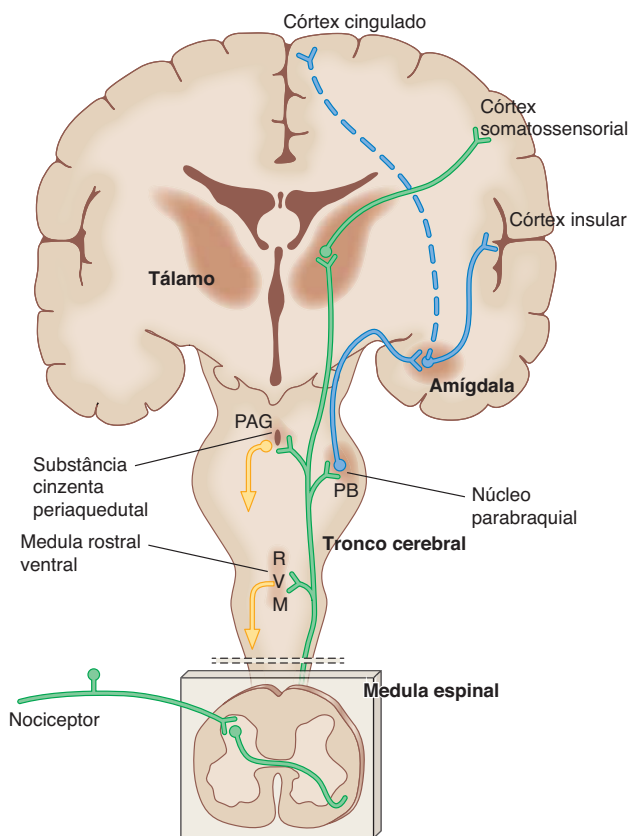


FIGURA 6-2 A via de projeção para a transmissão de informação de dor para o cérebro. Os nociceptores aferentes primários transmitem a informação nociva para os neurônios de projeção dentro do corno dorsal da medula espinal. Um subconjunto desses neurônios de projeção transmite a informação para o córtex somatossensorial através do tálamo, fornecendo informações sobre a localização e a intensidade do estímulo doloroso. Outros neurônios de projeção envolvem o córtex cingulado e insular através de conexões com o tronco cerebral (núcleo parabraquial) e a amígdala, contribuindo com o componente afetivo da experiência da dor. Esta informação ascendente também acessa neurônios da medula rostral ventral e da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo para envolver sistemas de retroalimentação descendentes que modulam a transmissão da informação nociceptiva através da medula espinal.

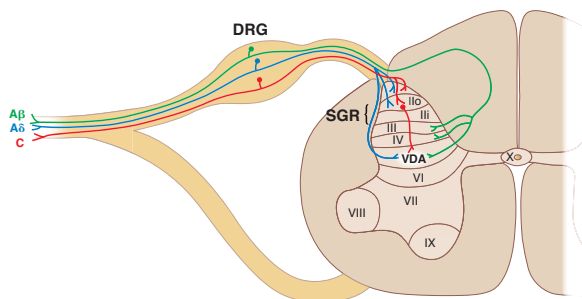


FIGURA 6-3 Representação esquemática das projeções espinais de fibras aferentes primárias. Em geral, as fibras C desmielinizadas fazem sinapse com interneurônios na lâmina I (camada marginal) e II (substância gelatinosa de Rolando [SGR]). As fibras cutâneas A-δ geralmente se projetam para as lâminas I, II e as fibras A-β terminam primariamente nas lâminas III-V no corno dorsal. As fibras mielinizadas de grande tamanho que inervam músculos, articulações e vísceras também podem terminar nas lâminas I, IV-VII e no corno ventral. Neurônios de segunda ordem de variação dinâmica ampla (VDA) estão localizados na lâmina V e recebem informação de neurônios nociceptivos e não nociceptivos.

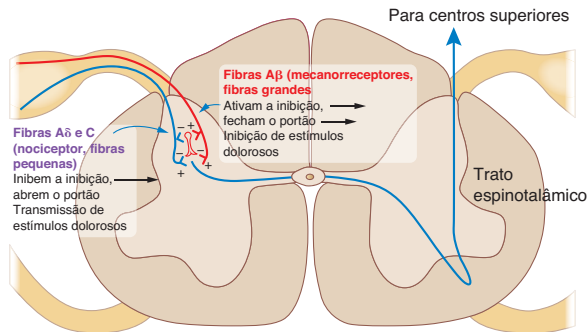


FIGURA 6-4 Ilustração da teoria do portão para a modulação da dor no corno espinal dorsal. Esfregar levemente a pele de uma área dolorida e lesionada parece aliviar a dor de alguma forma. Aferências mielinizadas de grande diâmetro (Aβ) que transmitem a informação de pressão e tato têm uma velocidade de condução “mais rápida” do que as fibras A-δ ou fibras C, que transmitem a informação dolorosa para o corno dorsal. Assim, a aplicação de um leve estímulo mecânico periférico resultando em excitação das fibras A pode ativar os interneurônios inibitórios no corno dorsal e, assim, fechar o “portão” para os sinais dolorosos simultâneos transportados pelas fibras A e C. Embora a teoria do portão de controle seja demasiadamente simplista, ela continua sendo um conceito válido para a compreensão da dor e das experiências relacionadas a ela.

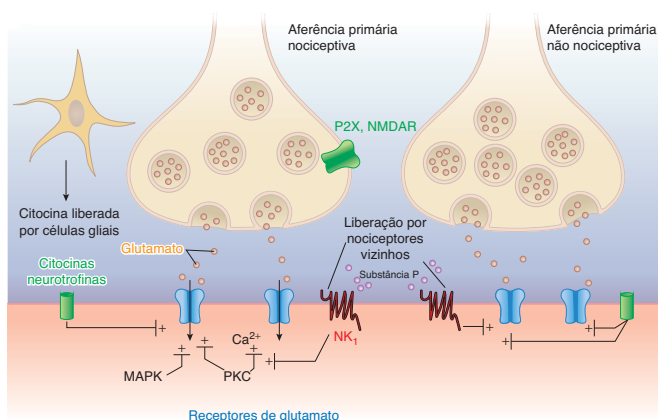


FIGURA 6-5 O mecanismo sináptico subjacente à potencialização heterossináptica persistente periférica, nociceptiva, induzida por estímulos dos neurônios do corno dorsal. Transmissores e mediadores liberados das aferências primárias e células microgliais circundantes, incluindo substância P, neurotrofinas e citocinas podem atuar à distância sobre neurônios do corno dorsal para produzir a potencialização heterossináptica de longa duração da transmissão glutamatérgica. Note que impulsos de nociceptores e não nociceptores podem ser potencializados.

- F. **Vias descendentes para a modulação da dor.** As evidências demonstram que vias descendentes que se originam de determinadas regiões supraspinais podem promover e suprimir concorrentemente a transmissão nociceptiva através do corno dorsal (Fig. 6-6).

V. A transição da dor aguda para dor crônica

- A. A dor aguda e a sensibilização que acompanha qualquer lesão não persistem após a cura da lesão inicial. A dor crônica, por sua vez, é uma dor persistente que não cessa depois que o tecido está completamente cicatrizado, permanecendo por um período mais longo do que o esperado.
- B. Não existe uma delimitação clara entre o fim da fase de dor aguda e o início da dor crônica. Dois pontos de corte comuns e práticos são usados com frequência: três meses e seis meses após a lesão inicial, porque a probabilidade de que a dor se resolva diminui com o tempo, ao passo que a probabilidade da dor crônica persistir aumenta.

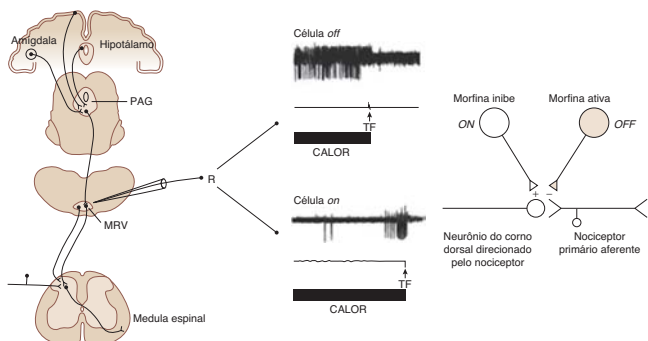


FIGURA 6-6 As propriedades de neurônios medulares propostos para a modulação da dor. Registros extracelulares unitários foram realizados por meio de microeletrodos posicionados na medula rostral ventromedial (MRV) enquanto eram aplicados estímulos nocivos periféricos (calor). Como demonstrado pelas varreduras do osciloscópio, o disparo das células em *off* cessam um pouco antes do reflexo *tail flick* ou reflexo do movimento da cauda (que indica a sensação de dor) em resposta ao estímulo nocivo de calor, ao passo que o disparo típico da célula em *on* ocorre antes do *tail flick* ou movimento da cauda. O diagrama à direita ilustra que as células *on* e *off* se projetam para a medula espinal, onde exercem um controle bidirecional sobre os neurônios nociceptivos do corno dorsal.

- C. A sensibilização dos neurônios nocirresponsivos periféricos e centrais depende da base neurobiológica da transição da dor aguda em dor crônica (e a resposta psicológica individual após a lesão também é importante).

VI. Psicobiologia da dor

- A. Desconforto, medo da dor e ansiedade são as respostas psicológicas mais comuns observadas em pacientes com dor.
- B. As características emocionais da dor são transmitidas e processadas pelas mesmas vias da transmissão sensorial dolorosa.

VII. Alguns tipos específicos de dor

- A. A **dor neuropática** é uma dor que persiste depois da cura da lesão tissular e se caracteriza por seus limiares sensoriais e nociceptivos baixos (alodinia e hiperalgesia).
 1. Pacientes com câncer têm um risco aumentado de dor neuropática causada por radioterapia ou por uma variedade de agentes quimioterápicos.

2. Os tratamentos atuais (opioides, gabapentina, amitriptilina, *cannabis* para uso medicinal) para dor neuropática têm uma eficácia apenas modesta.
 3. Os processos fisiopatológicos que levam à dor neuropática têm as características de uma resposta neuroinflamatória após a ativação do sistema imunológico inato.
- B. A **dor visceral** é difusa e mal localizada (dor somática localizada e caracterizada por sensações distintas), geralmente referida a locais somáticos (músculo e pele) e associada a fortes reações emocionais e autônomas.
1. Entre todos os tecidos orgânicos, as vísceras são diferenciadas à medida que cada órgão recebe inervação de dois conjuntos de nervos, tanto nervos vagais como espinais ou nervos pélvicos e espinais, e a inervação visceral aferente é esparsa em relação à inervação somática.
 2. A inervação vagal aferente desempenha um papel importante nas reações autônomas e emocionais em doenças viscerais associadas à dor (Fig. 6-7).
- C. A **síndrome da dor regional complexa (SDRC)** é definida como “uma variedade de condições dolorosas após uma lesão, que parece ter um predomínio regional distal de achados anormais, excedendo em magnitude e duração a evolução clínica esperada e resultando, frequentemente, em um comprometimento significativo da função motora, exibindo uma progressão variável ao longo do tempo”.
1. Duas formas de SDRC são: tipo I (distrofia simpática reflexa, ausência de lesão nervosa importante); e tipo II (causalgia, presença de uma lesão nervosa importante e identificável).
 2. A incidência de SDRC é de 2% após fraturas, 12% após lesões cerebrais e 5% após infarto miocárdico, e a incidência de SDRC na lesão de nervo periférico varia de 2 a 14%.
 3. O mecanismo subjacente à patogenia da SDRC permanece incerto, embora se reconheça que a SDRC é uma doença neurológica, incluindo os sistemas autônomo, sensorio e motor, bem como áreas corticais envolvidas no processamento de informação cognitiva e afetiva. O componente inflamatório parece ser particularmente importante na fase aguda da doença.
 4. Para a SDRC, não existem regimes de tratamento eficazes, com base em evidências.
- D. A **dor no recém-nascido e lactente**. Evidências substituíram as antigas suposições de que crianças de tenra idade não sentem dor em decorrência da imaturidade do seu SNC e periférico (ênfatizando o tratamento ideal da dor nesse grupo etário).

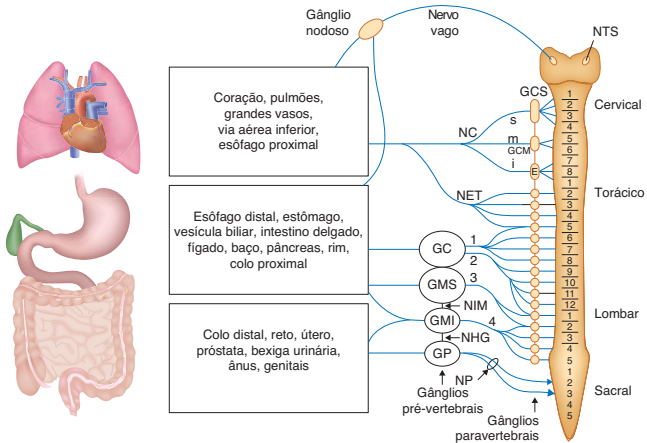


FIGURA 6-7 Inervação visceral. O nervo vago, com seus corpos celulares no gânglio nodoso e suas terminações centrais no núcleo do trato solitário (*NTS*) inerva órgãos na cavidade torácica e abdominal. Nervos aferentes com terminais na medula espinhal inervam os mesmos órgãos torácicos e abdominais, bem como aqueles localizados no assoalho pélvico. Aferentes viscerais espinais passam através de gânglios pré e/ou paravertebrais em seu trajeto para a medula espinhal; seus corpos celulares estão localizados em gânglios de raízes dorsais (não ilustrados). Gânglios paravertebrais: GC, gânglio celíaco; GMS e GMI, gânglio mesentérico superior e gânglio mesentérico inferior, respectivamente; e GP, gânglio pélvico. Gânglios paravertebrais: GCM e GCS, gânglio cervical médio e gânglio cervical superior, respectivamente; e E, gânglio estrelado. Nervos: NC, nervos cardíacos (s, m e i, superior, médio e inferior, respectivamente); NET, nervos esplâncnicos torácicos; 1, 2, 3 e 4, nervos esplâncnicos maior, menor, imo e nervos esplâncnicos lombares, respectivamente; NIM, nervo intermesentérico; NHG, nervo hipogástrico; NP, nervo pélvico.

VIII. Origem embriológica e localização da dor

- A. A posição na medula espinhal pela qual passam as fibras aferentes viscerais de cada órgão depende do segmento (dermatomo) do corpo a partir do qual o órgão se desenvolveu do ponto de vista embriológico (explicando o fenômeno da dor referida em um local distante do tecido que causa a dor) (Fig. 6-8).

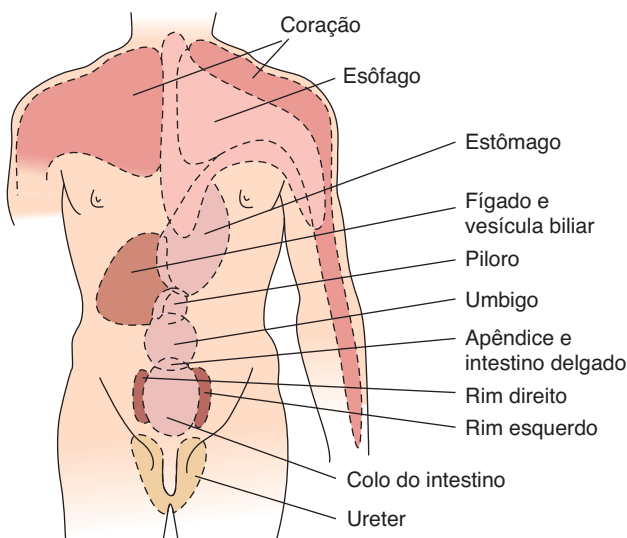


FIGURA 6-8 Área de dor referida em diferentes órgãos.

- B. O coração se origina do pescoço e tórax superior, de modo que as aferências viscerais entram na medula espinal em C3-C5. Como resultado, a dor da isquemia miocárdica é referida ao pescoço e braço. A vesícula biliar se origina do 9º segmento torácico, de modo que as aferências viscerais da vesícula biliar entram na medula em T9.

Opioides agonistas e antagonistas

I. Introdução

- A. Os opioides continuam sendo fundamentais para os cuidados perioperatórios modernos e para o manejo da dor. A palavra moderna “ópio” deriva-se da palavra grega *opion* (“suco de papoula”).
 - 1. Os fármacos derivados do ópio são denominados *opioides* (dos quais a morfina é o mais conhecido).
 - 2. O termo *narcótico* é derivado da palavra grega para estupor e, tradicionalmente, foi usada para se referir a analgésicos potentes semelhantes à morfina, com potencial de produzir dependência física.
- B. O desenvolvimento de fármacos sintéticos com propriedades semelhantes às da morfina levou ao uso do termo opioide para todas as substâncias exógenas, naturais e sintéticas, que se ligam especialmente a qualquer das diversas subpopulações de receptores opioides e produzem pelo menos alguns efeitos agonistas (semelhantes à morfina) (Tabela 7-1).

II. Estrutura química de alcaloides do ópio. Os componentes ativos do ópio podem ser divididos em duas classes químicas distintas: **fenantrenos e benzilisoquinolinas**. Os principais alcaloides **fenantrenos** presentes no ópio são a **morfina, a codeína e a tebaína** (Fig. 7-1).

- A. **Opioides semissintéticos.** A simples modificação da molécula morfina produz muitos compostos derivados com propriedades diferentes. A substituição de um grupo metil no grupo hidroxil no carbono 3 resulta em metilmorfina (codeína), e a substituição de grupos acetil nos carbonos 3 e 6 resulta em diacetilmorfina (heroína).
- B. **Opioides sintéticos.** Os opioides sintéticos contêm o núcleo fenantreno da morfina, mas são produzidos pela síntese, e não pela modificação química, da morfina.
 - 1. **Fentanila**, sufentanila, alfentanila e remifentanila são opioides sintéticos e amplamente utilizados para complementar a anes-

TABELA 7-1**Classificação dos opioides agonistas e antagonistas**

Agonistas	Agonistas-antagonistas	Antagonistas
Morfina	Pentazocina	Naloxona
Morfina-6-glucuronídeo	Butorfanol	Naltrexona
Meperidina	Nalbufina	Nalmefeno
Sufentanila	Buprenorfina	
Fentanila	Nalorfina	
Alfentanila	Bremazocina	
Remifentanila	Dezocina	
Codeína	Meptazinol	
Hidromorfona		
Oximorfona		
Oxicodona		
Hidrocodona		
Propoxifeno		
Metadona		
Tramadol		
Heroína		

tesia geral, ou como fármacos anestésicos primários em doses muito elevadas (Fig. 7-2).

- As principais diferenças farmacodinâmicas entre esses fármacos são a potência e a taxa de equilíbrio entre o plasma e o local de efeito do fármaco (biofase).

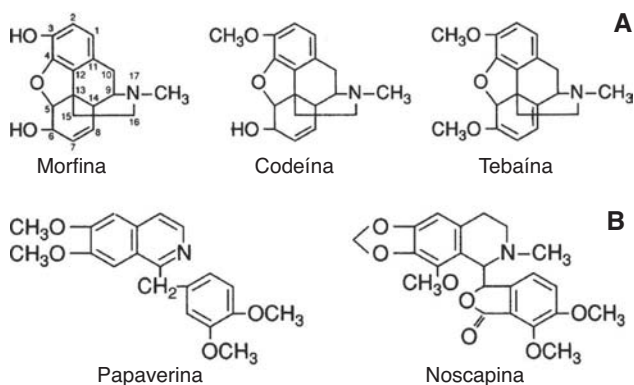
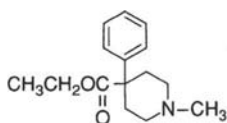
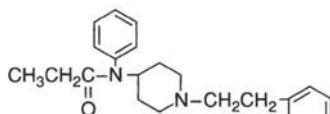


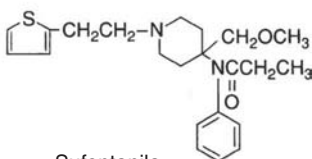
FIGURA 7-1 Estruturas químicas dos alcaloides do ópio. Alcaloides fenantreno **(A)** e benzilisoquinolina **(B)**.



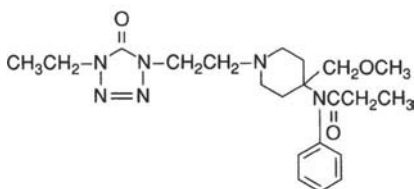
Meperidina



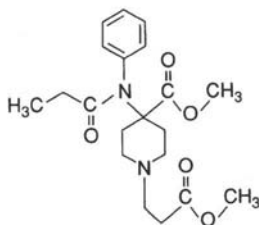
Fentanila



Sufentanila



Alfentanila



Remifentanila

FIGURA 7-2 Agonistas opioides sintéticos.

III. Mecanismo de ação

- A. Os opioides atuam como agonistas em receptores opioides específicos em locais pré-sinápticos e pós-sinápticos no sistema nervoso central (SNC) (principalmente tronco cerebral e medula espinal), bem como na periferia.
- B. Os receptores opioides normalmente são ativados por três peptídeos ligantes de receptores opioides endógenos, conhecidos como encefalinas, endorfinas e dinorfinas. (Os opioides imitam as ações desses ligantes endógenos por meio da ligação a receptores opioides, resultando na ativação de sistemas de modulação da dor [antinociceptivos]).
 - 1. O principal efeito da ativação do receptor opioide é uma diminuição da neurotransmissão, que ocorre principalmente pela inibição pré-sináptica da liberação do neurotransmissor (acetilcolina [ACh], dopamina, norepinefrina, substância P).
 - 2. Os eventos bioquímicos intracelulares iniciados pela ocupação dos receptores opioides por um agonista opioide caracterizam-se por um aumento da condutância de potássio (levando à hiperpolarização), ativação do canal de cálcio, ou ambos, o que produz uma redução imediata na liberação do neurotransmissor.

IV. Receptores opioides (Tabela 7-2)

- A. Receptores μ são responsáveis principalmente pela analgesia supraspinal e espinal.
- B. A depressão respiratória característica da ativação do receptor μ é menos proeminente com a ativação do receptor κ , embora a disforia e a diurese possam acompanhar a ativação desses receptores.
 - 1. A analgesia mediada pelo receptor κ pode ser menos eficaz para estimulação dolorosa de alta intensidade do que a analgesia mediada pelo opioide μ .
 - 2. Agonistas – antagonistas opioides com frequência atuam principalmente nos receptores κ .

V. Efeitos colaterais comuns dos opioides. Todos os opioides têm efeitos colaterais similares que variam apenas em grau de intensidade.

A. Sistema cardiovascular

- 1. A morfina, mesmo em grandes doses, administrada a pacientes em posição supina e normovolêmicos, dificilmente causa depressão miocárdica direta ou hipotensão.
 - a. No entanto, os mesmos pacientes, quando alteram sua posição de supina para em pé, podem manifestar hipotensão ortostática e síncope, presumivelmente refletindo um comprometimento induzido pela morfina de respostas compensatórias do sistema nervoso simpático (SNS).
 - b. A morfina também pode provocar reduções na pressão arterial sistêmica decorrentes da bradicardia induzida pelo

TABELA 7-2
Classificação dos receptores opioides

	Mu₁(μ₁)^a	Mu₂(μ₂)^a	Kappa (κ)	Delta (δ)
Efeito	Analgesia (suprasspinal, espinal) Euforia Baixo potencial de abuso Miose	Analgesia (espinal) Depressão da ventilação Dependência física	Analgesia (suprasspinal, espinal) Disforia, sedação Baixo potencial de abuso Miose	Analgesia (suprasspinal, espinal) Depressão da ventilação Dependência física
		Obstipação (acentuada)		Obstipação (mínima)
Agonistas	Bradicardia Hipotermia Retenção urinária Endorfinas ^b Morfina	Endorfinas ^b Morfina	Diurese Dinorfinas	Retenção urinária Encefalinas
Antagonistas	Opioides sintéticos Naloxona Naltrexona Nalmefeno	Opioides sintéticos Naloxona Naltrexona Nalmefeno	Naloxona Naltrexona Nalmefeno	Naloxona Naltrexona Nalmefeno

^aA existência de receptores μ₁ e μ₂ específicos não é apoiada com base em estudos de clonagem dos receptores μ.
^bReceptores μ parecem ser o local universal da ação de todos os receptores opioides endógenos.
Adaptada de Atcheson R. Lambert DG. Update on opioid receptors. *Br J Anaesth.* 1994;73:132-134.

fármaco (estimulação dos núcleos medulares do nervo vago, efeito depressivo direto sobre o nó sinoatrial) ou liberação de histamina (nem todos os pacientes respondem à infusão de morfina com liberação de histamina, enfatizando a variabilidade individual). Em contraste com a morfina, a infusão da fentanila não causa a liberação de histamina.

2. A morfina não sensibiliza o coração a catecolaminas ou predis põe a disritmias cardíacas desde que a hiper carbia ou a hipoxemia arterial não resultem de depressão ventilatória.
3. Durante a anestesia, os opioides são comumente administrados junto com anestésicos inalatórios ou intravenosos (IV), para assegurar a amnésia.
 - a. A combinação de um agonista opioide, como a morfina ou fentanila, com óxido nitroso resulta em depressão cardiovascular (redução do débito cardíaco [DC] e pressão arterial sistêmica, além de aumento das pressões de enchimento cardíaco), que não ocorrem quando cada fármaco é administrado isoladamente.
 - b. Reduções na resistência vascular sistêmica (RVS) e na pressão arterial sistêmica podem acompanhar a combinação de um opioide e um benzodiazepínico, mas esses efeitos não acompanham a administração de um desses fármacos isoladamente.
4. Os opioides, cada vez mais, são reconhecidos por desempenharem um papel na proteção do miocárdio em relação à isquemia.

B. Ventilação

1. Todos os agonistas opioides produzem uma depressão da ventilação dose-dependente e específica para o gênero sexual, primariamente por meio de um efeito agonista em receptores μ , levando a um efeito depressor direto sobre os centros ventilatórios do tronco cerebral. Como os efeitos analgésicos e ventilatórios dos opioides ocorrem por meio de mecanismos similares, presume-se que as doses equianalgésicas de todos os opioides produzirão algum grau de depressão ventilatória, e a reversão da depressão ventilatória com um antagonista opioide sempre envolve alguma reversão da analgesia.
 - a. A depressão da ventilação induzida por opioide caracteriza-se pela diminuição da responsividade desses centros ventilatórios ao dióxido de carbono, refletida pelo aumento na pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2) e pelo deslocamento da curva de resposta de dióxido de carbono para a direita.
 - b. O óbito decorrente de uma *overdose* de opioide é quase invariavelmente decorrente da depressão da ventilação.

2. Clinicamente, a depressão da ventilação produzida pelos opioides se manifesta como uma redução da frequência respiratória (FR), muitas vezes acompanhada por um aumento compensatório do volume corrente (quando esse aumento compensatório do volume corrente é incompleto, isso se evidencia por aumentos previsíveis da PaCO_2).

C. Sistema nervo central

1. Na ausência de hipoventilação, os opioides reduzem o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e possivelmente a pressão intracraniana (PIC) (devem ser usados com cautela em pacientes com lesão cerebral).
2. **Rigidez.** A administração (IV) rápida de grandes doses de um opioide (particularmente de fentanila e seus derivados, como usados na cirurgia cardíaca) pode levar à rigidez muscular esquelética generalizada.
3. **Sedação.** A titulação pós-operatória da morfina frequentemente induz a sedação que precede o início da analgesia. A recomendação usual para a titulação da morfina inclui um curto intervalo entre os bólus (5-7 minutos), a fim de permitir a avaliação de seu efeito clínico.
4. **Náusea e vômito.** A náusea e o vômito induzidos pelo opioide são causados por estimulação direta da zona de gatilho quimiorreceptora no assoalho do quarto ventrículo. A morfina também pode causar náusea e vômitos decorrentes do aumento das secreções gastrintestinais e retardo da passagem do conteúdo intestinal em direção ao colo do intestino.
5. **Transferência placentária.** Os opioides são rapidamente transportados através da placenta (pode ocorrer depressão do recém-nascido [RN]).
6. **Overdose**
 - a. A principal manifestação da *overdose* de opioide é a depressão ventilatória, que se manifesta como uma FR lenta, que pode progredir para apneia (a tríade de miose, hipoventilação e coma deve sugerir uma *overdose* com um opioide).
 - b. O tratamento da *overdose* com opioides é a ventilação mecânica (VM) dos pulmões do paciente com oxigênio e a administração de um antagonista opioide, como a naloxona (que pode precipitar uma síndrome de abstinência aguda em pacientes dependentes).
7. **A tolerância farmacodinâmica e a dependência física** com a administração repetida de opioide são características de todos os agonistas opioides, sendo as principais limitações de seu uso clínico.
 - a. A dependência física da morfina, em geral, necessita de aproximadamente 25 dias para se desenvolver.

TABELA 7-3**Evolução temporal da abstinência do opioide**

Opioide	Início	Intensidade de pico	Duração
Meperidina	2-6 h	6-12 h	4-5 dias
Fentanila	2-6 h	6-12 h	4-5 dias
Morfina	6-18 h	36-72 h	7-10 dias
Heroína	6-18 h	36-72 h	7-10 dias
Metadona	24-48 h	3-21 dias	6-7 semanas

Adaptada de Mitra S, Sinatra RS. Perioperative management of acute pain in the opioid dependent patient. *Anesthesiology*. 2004;101:212-227.

- b. Quando a dependência física está estabelecida, a descontinuação do agonista opioide produz uma síndrome de abstinência típica (Tabela 7-3).

VI. Agonistas opioides (ver Tabela 7-1). A característica mais notável do uso clínico de opioides é a extraordinária variação nas necessidades da dose eficaz para o tratamento da dor.

- A. A **morfina** é o protótipo agonista opioide, com o qual todos os demais opioides são comparados, produzindo analgesia, euforia, sedação, náusea e prurido (especialmente nas áreas cutâneas ao redor do nariz) (ver Fig. 7-1). Mesmo que a causa da dor persista, doses baixas de morfina aumentam o limiar da dor e modificam a percepção do estímulo nocivo de tal forma que ele deixa de ser percebido como dor (uma dor contínua e incômoda é aliviada de forma mais eficaz pela morfina do que uma dor aguda e intermitente). Em contraste com os analgésicos não opioides, a morfina é eficaz contra a dor que se origina nas vísceras. A analgesia é mais proeminente quando a morfina é administrada antes que o estímulo doloroso ocorra (na ausência de dor, no entanto, a morfina pode produzir disforia, em vez de euforia).

1. **Farmacocinética**

- a. A morfina é bem absorvida após a administração por via intramuscular (IM), com início do efeito em 45 a 90 minutos, e a duração clínica é de aproximadamente 4 horas.
- b. No período pós-operatório, a morfina geralmente é administrada por via IV, eliminando assim a influência imprevisível da absorção do fármaco. O pico de efeito (o tempo de equilíbrio entre o sangue e cérebro) após a administração IV de morfina é retardado em comparação com opioides como a fentanila e a alfentanila, requerendo cerca de 15 a 30 minutos (Tabela 7-4).

TABELA 7-4**Farmacocinética dos agonistas opióides**

	pK	Porcentagem não-ionizada (pH 7,4)	Ligação proteica (%)	Depuração (mL/min)	Vd (L)	Coefficiente de partição	Meia-vida de eliminação (h)	Meia-vida contexto- dependente: 4 h de infusão (min)	Tempo de equilíbrio no sítio de efeito (sangue- -cérebro) (min)
Morfina	7,9	23	35	1.050	224	1	1,7-3,3		
Meperidina	8,5	7	70	1.020	305	32	3-5		
Fentanila	8,4	8,5	84	1.530	335	955	3,1-6,6	260	6,8
Sufentanila	8,0	20	93	900	123	1.727	2,2-4,6	30	6,2
Alfentanila	6,5	89	92	238	27	129	1,4-1,5	60	1,4
Remifentanila	7,3	58	66-93	4.000	30		0,17-0,33	4	1,1

Vd, volume de distribuição.

- c. Apenas uma pequena quantidade de morfina administrada tem acesso ao SNC (estima-se que $< 0,1\%$ da morfina administrada por via IV entre no SNC no momento de pico das concentrações plasmáticas).
 2. O **metabolismo** da morfina é feito primariamente pela conjugação de ácido glucurônico em locais hepáticos e extra-hepáticos, especialmente nos rins (cerca de 75-85% de uma dose de morfina aparece como morfina-3-glucuronídeo [farmacologicamente inativo] e 5-10% como morfina-6-glucuronídeo [farmacologicamente ativo com uma potência analgésica 650 vezes mais elevada do que a morfina]).
 3. **Meia-vida de eliminação** (ver Tabela 7-4). A redução na concentração plasmática de morfina após a distribuição inicial do fármaco deve-se principalmente ao metabolismo, porque apenas uma pequena quantidade de opioide não alterado é excretada na urina. As concentrações da morfina no colostro de parturientes que recebem analgesia com morfina controlada pelo paciente são baixas e é improvável que quantidades significativas do fármaco sejam transferidas aos RNs alimentados por aleitamento materno.
- B. **A meperidina** é um agonista opioide sintético em receptores opioídes μ e κ (os análogos da meperidina incluem fentanila, sufentanila, alfentanila e remifentanila). A meperidina compartilha várias características estruturais presentes em anestésicos locais e é estruturalmente similar à atropina (apresenta um leve efeito antiespasmódico sobre o músculo liso, semelhante ao da atropina).
1. **Farmacocinética.** A meperidina tem aproximadamente um décimo da potência da morfina e produz sedação equivalente, euforia, náusea, vômito e depressão da ventilação, com uma duração de ação de 2 a 4 horas.
 2. O **metabolismo** é intenso, e cerca de 90% do fármaco passa por demetilação para normeperidina e hidrólise formando ácido meperidínico. A normeperidina (com metade da atividade analgésica) é subsequentemente submetida à hidrólise, formando ácido normeperidínico. A toxicidade da normeperidina manifesta-se como mioclonia e convulsões, sendo mais provável durante a administração prolongada (três dias) de meperidina como na analgesia controlada pelo paciente, especialmente na presença de insuficiência renal.
 3. A **meia-vida de eliminação** da meperidina é de 3 a 5 horas (ver Tabela 7-4).
 4. **Usos clínicos**
 - a. O uso clínico da meperidina diminuiu significativamente nos últimos anos; a analgesia com meperidina controlada

pelo paciente não pode ser recomendada em decorrência da possível toxicidade da normeperidina.

- b. A meperidina pode ser eficaz para suprimir os tremores pós-operatórios que podem resultar em aumentos prejudiciais no consumo metabólico de oxigênio (os efeitos anti-tremores podem refletir a estimulação de receptores κ).
 - 5. Os **efeitos colaterais** da meperidina, em geral, lembram aqueles descritos para a morfina, mas a meperidina, diferente da morfina, raramente causa bradicardia, podendo causar aumento da frequência cardíaca (FC), refletindo suas modestas qualidades semelhantes às da atropina.
- C. A **fentanila** é um opioide sintético agonista derivado da fenilpiperidina e estruturalmente relacionado à meperidina. Como analgésico, a fentanila é 75 a 125 vezes mais potente do que a morfina.

1. **Farmacocinética**

- a. Uma dose isolada de fentanila administrada por via IV tem um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta do que a morfina. Independentemente da impressão clínica de que a fentanila produz um início de ação mais rápido, existe um espaço de tempo distinto entre o pico da concentração plasmática da fentanila e um pico lento no eletrencefalograma (EEG) (refletindo o efeito local de tempo de equilíbrio entre o sangue e o cérebro para a fentanila, que é de 6,4 minutos). A maior potência e o rápido início da ação refletem a passagem da barreira hematoencefálica (BHE).
- b. Os pulmões também servem como um grande local de armazenamento inativo, com um valor estimando de 75% da dose inicial de fentanila submetida à captação de primeira passagem pulmonar. (Essa função não respiratória dos pulmões limita a quantidade inicial do fármaco, que chega à circulação sistêmica e pode desempenhar um papel importante na determinação do perfil farmacocinético da fentanila.)

2. **Metabolismo.** A fentanila é extensivamente metabolizada pela *N*-demetilação e acredita-se que a atividade farmacológica dos metabólitos da fentanila seja mínima.

3. **Meia-vida de eliminação**

- a. Embora a impressão clínica é de que a fentanila tenha uma curta duração de ação, sua meia-vida de eliminação é mais longa do que a da morfina (ver Tabela 7-4). Essa meia-vida de eliminação mais longa reflete um maior volume de distribuição (*V_d*) da fentanila decorrente de sua maior solubilidade lipídica e, conseqüentemente, uma passagem mais rápida para tecidos altamente vasculares, em comparação

- com a morfina, menos lipossolúvel (mais de 80% da dose injetada deixa o plasma em menos de 5 minutos).
- b. As concentrações plasmáticas da fentanila são mantidas por meio de uma absorção lenta a partir de locais de tecidos inativos, o que explica os efeitos persistentes do fármaco que acompanham o meia-vida de eliminação prolongada.
 - c. Uma meia-vida de eliminação prolongada para a fentanila em pacientes idosos é decorrente da depuração diminuída do opioide, uma vez que o V_d não se altera em comparação com adultos mais jovens.
4. **Meia-vida contexto-dependente.** À medida que a duração da infusão contínua de fentanila aumenta além de cerca de 2 horas, a meia-vida deste opioide torna-se maior do que a da sufentanila (Fig. 7-3). Isso reflete a saturação de locais tissulares inativos com fentanila durante infusões prolongadas e o retorno do opioide de compartimentos periféricos para o plasma. Esse reservatório tecidual de fentanila repõe para o plasma a fentanila eliminada através do metabolismo hepático, de modo

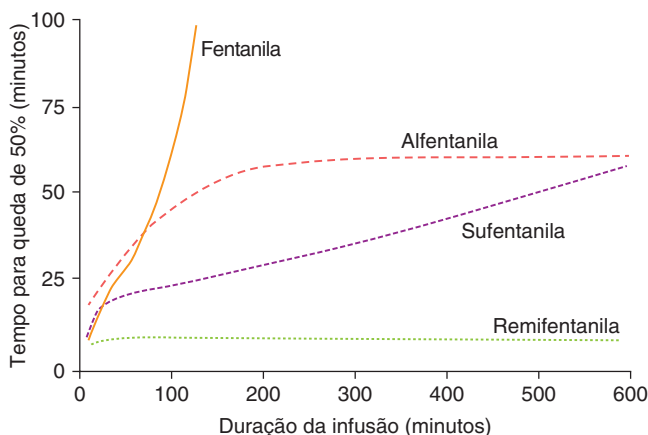


FIGURA 7-3 Tempos de meias-vidas contexto-dependentes derivados de simulação computadorizada (tempo necessário para que a concentração plasmática diminua 50% após a interrupção da infusão) como uma função da duração da infusão IV. (De Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl [GI87084B] in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993;79:881-892, com permissão.)

TABELA 7-5**Usos clínicos da fentanila**

Analgesia (1-2 $\mu\text{g/kg IV}$)

Adjuvante para anestésicos inalatórios para diminuir a resposta à laringoscopia direta ou alterações súbitas no nível de estimulação cirúrgica (2-20 $\mu\text{g/kg IV}$) (considerar o tempo de equilíbrio no sítio de efeito)

Diminui as doses de anestésicos inalatórios necessários para diminuir as respostas do SNS à estimulação cirúrgica (1,5-3 $\mu\text{g/kg IV}$ 5 min antes da indução da anestesia)

Produce anestesia cirúrgica (50-150 $\mu\text{g/kg IV}$)

Analgesia de parto (25 μg no espaço intratecal)

Medicação pré-operatória (transmucosa)

Analgesia pós-operatória (adesivo transdérmico)

SNS, sistema nervoso simpático.

a retardar a taxa de redução na concentração plasmática da fentanila quando a infusão é interrompida.

5. **Usos clínicos** (Tabela 7-5)
6. Os **efeitos colaterais** da fentanila lembram os da morfina (depressão persistente ou recorrente da ventilação).
 - a. **Efeitos cardiovasculares.** Diferente da morfina, a fentanila, mesmo em grandes doses (50 $\mu\text{g/kg IV}$), não provoca a liberação de histamina. A bradycardia é mais proeminente com a fentanila do que com a morfina e pode levar a quedas ocasionais na pressão sanguínea e no débito cardíaco (DC).
 - b. **Atividade convulsiva.** Na ausência de evidência EEG de atividade convulsiva, é difícil distinguir a rigidez muscular esquelética ou a mioclonia induzidas pelo opioide da atividade convulsiva.
 - c. **Pressão intracraniana (PIC).** A administração de fentanila ou sufentanila em pacientes com trauma cerebral tem sido associada com aumentos modestos (6-9 mmHg) da PIC, independente da manutenção de uma PaCO_2 inalterada.
8. **Interações medicamentosas**
 - a. Concentrações analgésicas de fentanila potencializam acentuadamente os efeitos dos benzodiazepínicos (sinergismo acentuado no que diz respeito à hipnose e depressão da ventilação).
 - b. Na prática clínica, a vantagem da sinergia entre opioides e benzodiazepínicos para a manutenção do conforto do paciente é cuidadosamente avaliada em relação às desvantagens dos efeitos adversos potencialmente depressivos dessa combinação.

- D. A **sufentanila** é um análogo tienil da fentanila com potência analgésica da sufentanila, que é 5 a 10 vezes à da fentanila.

1. **Farmacocinética**

- a. A meia-vida de eliminação da sufentanila é intermediária entre a da fentanila e a da alfentanila (ver Tabela 7-4).
- b. A alta afinidade é consistente com a natureza lipofílica da sufentanila, o que permite uma rápida penetração na BHE e início dos efeitos sobre o SNC (o tempo de equilíbrio no sítio de efeito de 6,2 minutos é similar ao de 6,8 minutos para a fentanila).
- c. A rápida redistribuição para os locais tissulares inativos encerra o efeito de pequenas doses, mas um efeito cumulativo do fármaco pode acompanhar doses grandes ou repetidas de sufentanila.

2. **Metabolismo.** A sufentanila é rapidamente metabolizada por *N*-dealkilação, e os produtos são farmacologicamente inativos, ao passo que a desmetil sufentanila tem cerca de 10% da atividade da sufentanila.

3. A **meia-vida contexto-dependente** da sufentanila é menor do que a da alfentanila para infusões contínuas, de até 8 horas de duração (ver Fig. 7-3).

- a. Após o término da infusão de sufentanila, a redução da concentração plasmática do fármaco é acelerada pelo metabolismo e pela redistribuição continuada da sufentanila para dentro dos compartimentos tissulares periféricos.
- b. Comparada com a alfentanila, a sufentanila pode ter um perfil de recuperação mais favorável quando usada por um período de tempo mais prolongado. Por outro lado, a alfentanila tem uma vantagem farmacocinética para o tratamento de estímulos nocivos discretos e transitórios, porque seu curto tempo de equilíbrio no sítio de efeito permite o rápido acesso do fármaco ao cérebro e facilita a titulação.

4. **Usos clínicos**

- a. Uma dose única de sufentanila de 0,1 a 0,4 $\mu\text{g/kg}$ IV produz um período mais longo de analgesia e menos depressão ventilatória do que uma dose comparável de fentanila (1-4 $\mu\text{g/kg}$ IV).
- b. Comparada com grandes doses de morfina ou fentanila, a sufentanila a 18,9 $\mu\text{g/kg}$ IV resulta em indução mais rápida da anestesia, acordar mais precoce da anestesia e extubação traqueal precoce.
- c. A bradicardia produzida pela sufentanila pode ser suficiente para diminuir o DC.

- E. A **alfentanila** é um análogo menos potente da fentanila (um quinto a um décimo) e apresenta um terço da duração de ação da fentanila (ver Fig. 7-2). A única vantagem da alfentanila em comparação com a fentanila (ver Fig. 7-2) é o seu início de ação mais rápido (efeito rápido de equilíbrio no sítio de efeito) após a administração IV da alfentanila.

1. **Farmacocinética**

- a. A alfentanila tem uma meia-vida de eliminação curta em comparação com a fentanila e sufentanila (ver Tabela 7-4).
- b. Independentemente de sua menor solubilidade lipídica, a penetração da BHE pela alfentanila é rápida em decorrência de sua grande fração não ionizada a um pH fisiológico.

2. **Metabolismo**

- a. A eficiência do metabolismo hepático é enfatizada pela depuração de cerca de 96% sofrida pela alfentanila do plasma dentro de 60 minutos após sua administração.
- b. As tentativas de desenvolver regimes de infusão confiáveis para atingir e manter concentrações plasmáticas específicas de alfentanila foram dificultadas pela variabilidade interindividual de 10 vezes da farmacocinética da alfentanila.
- c. A depuração da alfentanila é acentuadamente influenciada pela atividade de CYP3A.

3. **Meia-vida contexto-dependente**

- a. A meia-vida contexto-dependente da alfentanila realmente é maior do que a da sufentanila para infusões de até 8 horas de duração (ver Fig. 7-3).
- b. Apesar da meia-vida de eliminação da alfentanila, ela pode não ser necessariamente uma escolha superior à sufentanila para técnicas de sedação ambulatorial.

4. **Usos clínicos**

- a. A alfentanila tem início e término rápidos de analgesia intensa, refletindo seu pronto equilíbrio no sítio de efeito. Essa característica da alfentanila, usada para obtenção de analgesia (15 µg/kg IV, cerca de 90 segundos antes), é aguda, porém transitória (laringoscopia e intubação traqueal, realização de um bloqueio retrobulbar).
- b. A alfentanila, comparada com doses equipotentes de fentanila e sufentanila, está associada com menor incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes ambulatoriais.

- F. A **remifentanila** é um agonista opioide seletivo com potência analgésica similar à da fentanila (15-20 vezes mais potente do que alfentanila) e equilíbrio hematencefálico (equilíbrio no sítio de efeitos) similar ao da alfentanila (Tabela 7-4). Embora quimi-

camente relacionada com a família da fentanila de derivados da fenilpiperidina de ação curta, a remifentanila é estruturalmente única devido à sua estrutura de ligação a éster, que a torna suscetível à hidrólise por meio de esterases plasmáticas e tissulares inespecíficas, transformando-a em metabólitos inativos. Esta via única de metabolismo leva (a) à ação curta, (b) ao efeito preciso e rapidamente titulável devido ao seu rápido início e término, (c) à ausência de acumulação e (d) à rápida recuperação após a descontinuação da sua administração.

1. A **farmacocinética** da remifentanila caracteriza-se por pequeno Vd, depuração rápida e baixa variabilidade interindividual (significa que a remifentanila irá se acumular menos do que os outros opioides) (ver Tabela 7-4).
 - a. Em decorrência de sua depuração sistêmica rápida, a remifentanila proporciona vantagens farmacocinéticas com situações clínicas que necessitam de um término previsível do efeito do fármaco.
 - b. A combinação de depuração rápida e pequeno Vd produz um fármaco com efeito excepcionalmente transitório (a meia-vida contexto-dependente da concentração plasmática da remifentanila é praticamente independente da duração da infusão) (ver Fig. 7-3).
2. **Metabolismo.** Entre os opioides, a remifentanila é a única metabolizada por esterases plasmáticas inespecíficas e esterases tissulares formando metabólitos inativos.
 - a. A remifentanila não parece ser um substrato para as butirilcolinesterases (pseudocolinesterase) e, portanto, sua depuração não deve ser afetada pela deficiência de colinesterase ou anticolinérgicos.
 - b. É provável que a farmacocinética da remifentanila não seja alterada pela insuficiência renal ou hepática, uma vez que o metabolismo da esterase geralmente está preservado nessas condições.
3. **Meia-vida de eliminação.** Estima-se que 99,8% da remifentanila seja eliminada durante a meia-vida de distribuição (0,9 minuto) e a meia-vida de eliminação (6,3 minutos).
4. A **meia-vida contexto-dependente** da remifentanila independe da duração da perfusão, sendo estimada em cerca de 4 minutos (a depuração rápida é responsável pela falta de acumulação mesmo durante períodos de infusão prolongados) (ver Tabela 7-4) (Fig. 7-4).
5. Os **usos clínicos** da remifentanila refletem a farmacocinética única desse fármaco, que permite início rápido do efeito do

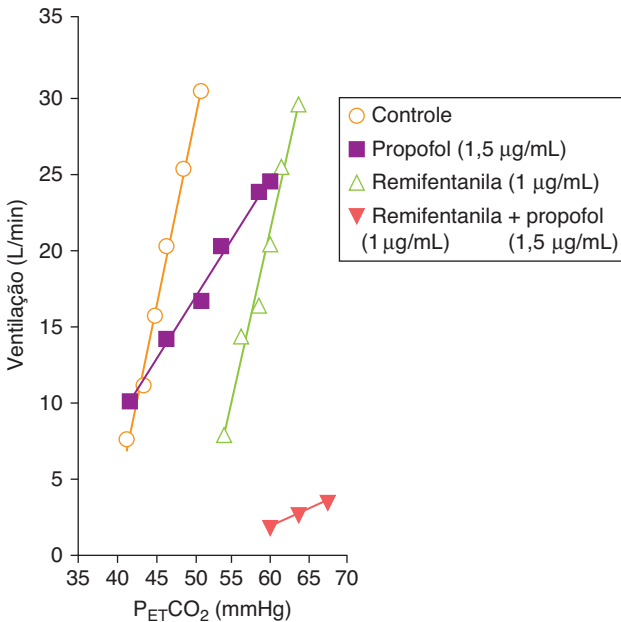


FIGURA 7-4 Curvas da resposta ventilatória de um indivíduo. A administração combinada de remifentanila e propofol diminuiu a ascensão da curva do dióxido de carbono e causou desvio para a direita.

fármaco, a titulação precisa do efeito desejado, a capacidade de manter uma concentração suficiente no sítio de efeito e a rápida recuperação dos efeitos do fármaco.

- A anestesia pode ser induzida com a remifentanila a 1 µg/kg IV, administrada durante 60 a 90 segundos.
- A remifentanila a 0,05 a 0,10 µg/kg/min em combinação com o midazolam, 2 mg IV, fornece sedação eficaz e analgesia durante os cuidados anestésicos monitorizados em pacientes adultos saudáveis (o midazolam também produz uma potencialização dose-dependente do efeito depressor da remifentanila sobre a FC).

6. Efeitos colaterais

- A vantagem da remifentanila de ter um curto período de recuperação pode ser considerada uma desvantagem se a infusão for suspensa abruptamente, quer seja acidental ou

- deliberadamente (é importante administrar um opioide de ação prolongada para a analgesia pós-operatória).
- b. Náusea e vômito, depressão da ventilação e leves reduções na pressão arterial sistêmica e FC podem acompanhar a administração de remifentanila.
7. **Hiperalgesia.** As necessidades analgésicas pós-operatórias em pacientes que recebem doses relativamente grandes de remifentanila no período intraoperatório muitas vezes são surpreendentemente elevadas, sugerindo que a remifentanila possa estar associada a uma tolerância aguda de opioide (Fig. 7-5).
- G. A **codeína** é o resultado da substituição de um grupo metil para o grupo hidroxilo no carbono 3 da morfina (ver Fig. 7-1). A presença desse grupo metil limita o primeiro passo do metabolismo hepático, sendo responsável pela eficácia da codeína quando administrada por via oral (VO). Cerca de 10% da codeína administrada é desmetilada no fígado formando morfina, que pode ser responsável pelo efeito analgésico da codeína, embora a codeína-6-glucuronídeo também possa exercer um efeito analgésico.

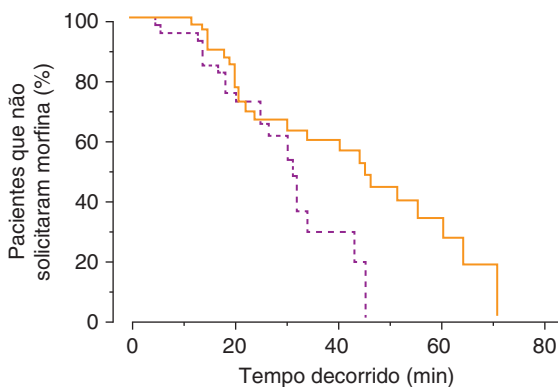


FIGURA 7-5 Curvas cumulativas de pacientes que não solicitaram injeção adicional de morfina após a descontinuidade da remifentanila (*linha pontilhada*) ou desflurano (*linha contínua*). (De Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93:409-417, com permissão.)

1. A codeína é eficaz para suprimir a tosse em doses orais de 15 mg.
 2. A analgesia máxima, equivalente à produzida por 650 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), ocorre com 60 mg de codeína. Quando administrada por via IM, 120 mg de codeína são equivalentes ao efeito analgésico de 10 mg de morfina.
 3. Mais frequentemente, a codeína é incluída em medicações como um antitussígeno ou em combinação com analgésicos não opioides para o tratamento de dor leve a moderada.
- H. A **hidromorfona** é um derivado da morfina que aparentemente é cinco vezes mais potente do que a morfina, mas apresenta uma duração de ação levemente mais curta. A hidromorfona é uma alternativa eficaz à morfina para o tratamento de dor moderada a grave.
- I. A **oximorfona** é cerca de 10 vezes mais potente do que a morfina e parece causar mais náusea e vômito. O potencial para a dependência física é grande.
- J. A **oxicodona** é comumente usada VO para o tratamento da dor aguda (e é cerca de duas vezes mais potente do que a morfina oral e tem uma duração similar da ação analgésica). O potencial de abuso existe, mas novas formulações resistentes ao abuso, que não são facilmente solubilizadas para injeção IV, já estão sendo comercializadas.
- K. A **hidrocodona** é um opioide oral comumente usado para o tratamento da dor aguda, e sua potência é similar à da morfina oral, apresentando uma duração similar da ação analgésica (alto potencial de abuso).
- L. A **metadona** é um agonista opioide sintético que produz analgesia na presença de síndromes de dor crônica, sendo altamente eficaz quando administrada VO. A eficiente absorção oral, o pronto início da ação e a duração prologada da ação da metadona faz com que esse fármaco seja uma opção atraente para a supressão dos sintomas de abstinência em indivíduos com dependência física, como os adictos em heroína.
- M. O **tramadol** é um analgésico de ação central, sendo 5 a 10 vezes menos potente do que a morfina em voluntários; a naloxona antagoniza apenas cerca de 30% do efeito do tramadol.
- N. A **heroína** (diacetilmorfina) é um opioide sintético produzido por meio da acetilação da morfina. Quando administrada por via parenteral, ocorre uma penetração rápida da heroína no cérebro (refletindo a solubilidade lipídica), ao passo que ela é hidrolisada formando os metabólitos ativos monoacetilmorfina e morfina. Comparada com a morfina, a heroína parenteral apresenta (a) início de ação

mais rápido, (b) menos náusea induzida pelo opioide e (c) maior potencial para a dependência física.

VII. Opioides agonistas-antagonistas (Fig. 7.6). Esses fármacos se ligam a receptores nos quais produzem respostas limitadas (agonistas parciais) ou nenhum efeito (antagonistas competitivos). As propriedades antagonistas dessas medicações podem atenuar a eficácia de agonistas opioides administrados subsequentemente. Os efeitos colaterais são similares àqueles dos agonistas opioides e, além disso, esses fármacos podem causar reações disfóricas. As vantagens dos opioides agonistas-antagonistas são a capacidade de produzir analgesia com depressão limitada da ventilação e um baixo potencial para a produção de dependência física. Em geral, fármacos agonistas-antagonistas devem ser reservados para pacientes incapazes de tolerar um agonista puro.

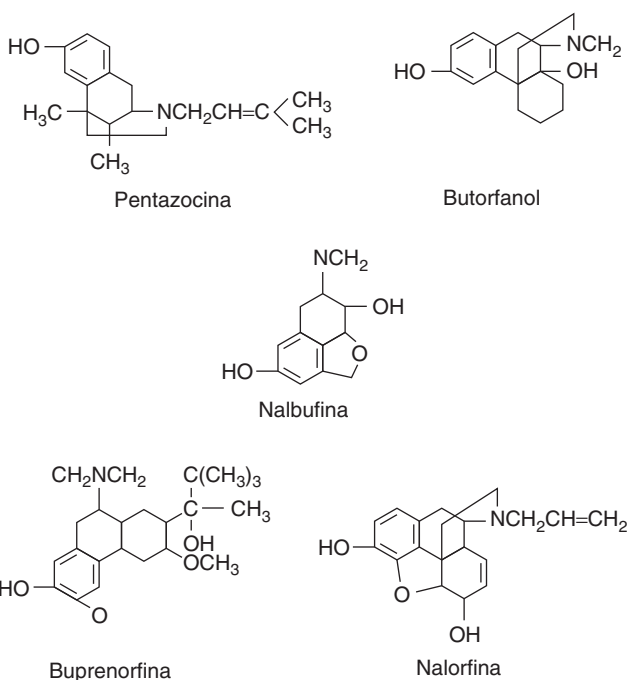


FIGURA 7-6 Opioides agonistas-antagonistas.

A. A **pentazocina** apresenta ações agonistas opioides (antagonizadas pela naloxona), bem como ações antagonistas fracas (suficientes para precipitar sintomas de abstinência quando administrada a pacientes que recebiam opioides regularmente).

1. **Farmacocinética.** O fármaco é bem absorvido após administração oral ou parenteral. O metabolismo hepático inicial é extenso, e somente 20% de dose inicial entram na circulação.

2. **Usos clínicos**

a. A pentazocina, 10 a 30 mg IV ou 50 mg VO, é usada mais frequentemente para o alívio da dor moderada. Uma dose oral de 50 mg é equivalente em potência analgésica a 60 mg de codeína.

b. A pentazocina é útil para o tratamento da dor crônica quando existe alto risco de dependência clínica.

3. **Efeitos colaterais**

a. O efeito colateral mais comum da pentazocina é a sedação.

b. Náuseas e vômitos são menos comuns do que com a morfina.

c. A disforia, incluindo o medo de morte iminente, está associada com doses altas.

d. A pentazocina, 20 a 30 mg IM, produz analgesia, sedação e depressão da ventilação similar a 10 mg de morfina.

B. **Butorfanol**

1. Comparados com a pentazocina, os efeitos agonistas do butorfanol são cerca de 20 vezes maiores, e suas ações antagonistas são 10 a 30 vezes maiores.

2. O butorfanol é rápido e quase completamente absorvido após a injeção IM.

3. Em pacientes no pós-operatório, 2 a 3 mg IM produzem analgesia e depressão da ventilação similares a 10 mg de morfina.

4. **Efeitos colaterais.** Alguns efeitos colaterais do butorfanol incluem sedação, náusea e diaforese. A disforia é pouco frequente após a administração do butorfanol.

VIII. Opioides antagonistas (Fig. 7-7). Alterações menores na estrutura de um opioide agonista podem converter o fármaco em um opioide antagonista em um ou mais locais de receptores opioides. A naloxona, a naltrexona e o nalmefeno são antagonistas puros do receptor opioide μ , sem atividade agonista.

A. A **naloxona** é um antagonista não seletivo dos três opioides (1-4 $\mu\text{g/kg}$ IV revertem a analgesia induzida por opioides e a depressão da ventilação). Presume-se que a curta duração da ação da naloxona (30-40 minutos) seja decorrente de sua rápida remoção do cérebro

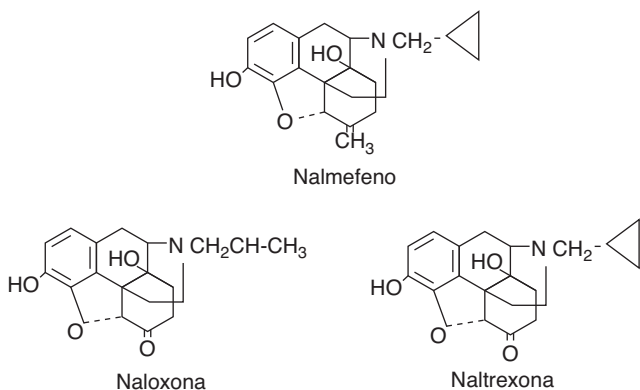


FIGURA 7-7 Opioides antagonistas.

(ênfatizando que doses suplementares da naloxona serão necessárias para a manutenção do antagonismo de opioides agonistas).

1. Efeitos colaterais

- a. O antagonismo da depressão ventilatória induzida pelo opioide é acompanhado de uma reversão inevitável da analgesia. Pode ser possível, no entanto, titular a dose de naloxona de tal forma que a depressão da ventilação seja parcial, mas aceitavelmente antagonizada para manter também uma analgesia parcial.
- b. A náusea e o vômito parecem estar intimamente relacionados à dose e à velocidade de injeção do naloxona.
- c. A estimulação cardiovascular refletida como um aumento da atividade do SNS pode-se manifestar como taquicardia, hipertensão, edema pulmonar e disritmia cardíaca. Tanto a fibrilação ventricular (FV) quanto o aumento súbito da atividade do SNS ocorre após a administração IV de naloxona.

2. **Antagonismo da anestesia geral.** O papel das endorfinas na produção da anestesia geral não é apoiado por dados que demonstram a falha da naloxona em alterar as necessidades anestésicas (concentração alveolar mínima [CAM]) em animais.

- B. A **naltrexona**, diferente da naloxona, é altamente eficaz VO, produzindo antagonismo sustentado dos efeitos de opioides agonistas por até 24 horas.

- IX. **Alergia opioide.** Embora muitos pacientes se queixem de “alergias” a opioides, a verdadeira alergia a opioide é rara. Mais frequentemente, efeitos colaterais previsíveis de opioides, como a liberação localizada de histamina, a hipotensão ortostática, náuseas e vômitos, são erroneamente interpretados como uma reação alérgica.
- X. **Necessidades anestésicas.** A contribuição dos opioides para com as necessidades anestésicas totais pode ser estimada por meio da determinação da redução da CAM de um anestésico volátil na presença de opioides.
- XI. **Analgesia controlada pelo paciente.** Como uma alternativa para a dosagem de bólus intermitente do medicamento, os pacientes podem receber um mecanismo para atender suas próprias necessidades analgésicas (analgesia controlada pelo paciente [PCA, do inglês *patient control analgesia*]). Em vez de grandes oscilações entre a analgesia inadequada e a sedação excessiva, o regime PCA foi desenvolvido para permitir aos pacientes a autotitulação de sua dosagem para otimizar seu manejo da dor (Tabela 7-6 e Fig. 7-8).
- XII. **Opioides neuroaxiais.** A introdução de opioides no espaço peridural ou subaracnoide para controlar a dor aguda ou crônica baseia-se no conhecimento de que os receptores opioides (principalmente os receptores μ) estão presentes na substância gelatinosa da medula espinal.
- A. **Farmacocinética**
1. Opioides introduzidos no espaço peridural podem ser captados pela gordura peridural, absorção sistêmica ou difusão através da dura-máter para dentro do líquido cerebrospinal (LCS). A administração peridural de opioides leva a concentrações consideráveis do fármaco no LCS.
 2. A administração peridural de morfina, fentanila e sufentanila produz concentrações sanguíneas de opioide similares às produzidas pela injeção IM de uma dose equivalente.
 3. O movimento dos opioides em direção cefálica no LCS depende, principalmente, da solubilidade lipídica. (Opioides lipossolúveis, como a fentanila e a sufentanila, são limitados em sua migração cefálica por sua absorção para dentro da medula espinal, ao passo que a morfina, menos lipossolúvel, permanece no LCS para transferência a locais mais próximos ao cérebro.)
- B. **Efeitos colaterais**
1. O **prurido** induzido por opioides neuroaxiais provavelmente se deve à migração em direção ao cérebro no LCS e à subsequente interação com receptores opioides no núcleo trigeminal.
 2. **Retenção urinária.** Em humanos, a morfina peridural causa relaxamento acentuado do músculo detrusor após 15 minutos

TABELA 7-6**Regimes sugeridos de analgesia intravenosa com opioide controlado pelo paciente**

Fármaco	Taxa basal ^a	Dose de bólus	Intervalo do bólus (min)
Morfina	0-2 mg/h	1-2 mg	6-10
Hidromorfona	0-0,4 mg/h	0,2-0,4 mg	6-10
Fentanila	0-60 µg/h	20-50 µg	5-10

^aInfusões basais não são normalmente recomendadas para pacientes virgens de tratamento opioide.

da injeção, persistindo por até 16 horas; esse relaxamento é prontamente revertido pela *naloxona*.

3. A **depressão da ventilação** é o efeito colateral mais grave no neuroeixo (pode ocorrer dentro de minutos após a administração ou ser retardada durante horas). A incidência da depressão ventilatória que necessita de intervenção após doses convencionais de opioides neuroaxiais é de cerca de 1%, que é a mesma após doses convencionais de opioides por via IV ou IM.
 - a. A depressão da ventilação ocorre dentro de 2 horas após a injeção neuroaxial do opioide, e a depressão retardada da ventilação ocorre mais do que 2 horas após a administração neuroaxial e reflete a migração cefálica do opioide no LCS e a subsequente interação com receptores opioides localizados na medula ventral.
 - b. Os fatores que aumentam o risco de depressão retardada da ventilação, especialmente o uso concomitante de qualquer opioide ou sedativo por via IV, devem ser considerados na determinação da dose do opioide neuroaxial (ver Tabela 7-3).
 - c. A oximetria de pulso detecta confiavelmente a hipoxemia arterial induzida pelo opioide, e a administração de oxigênio (2 L/min) é um tratamento eficaz. O sinal clínico mais confiável da depressão ventilatória é um nível de consciência deprimido, possivelmente causado pela hipercarbia.
4. A **sedação** após a administração de opioides neuroaxiais parece ser relacionada à dose e ocorre com todos os opioides, sendo mais comumente associada com o uso da sufentanila. Quando a sedação ocorre com opioides neuroaxiais, a depressão da ventilação deve ser considerada.

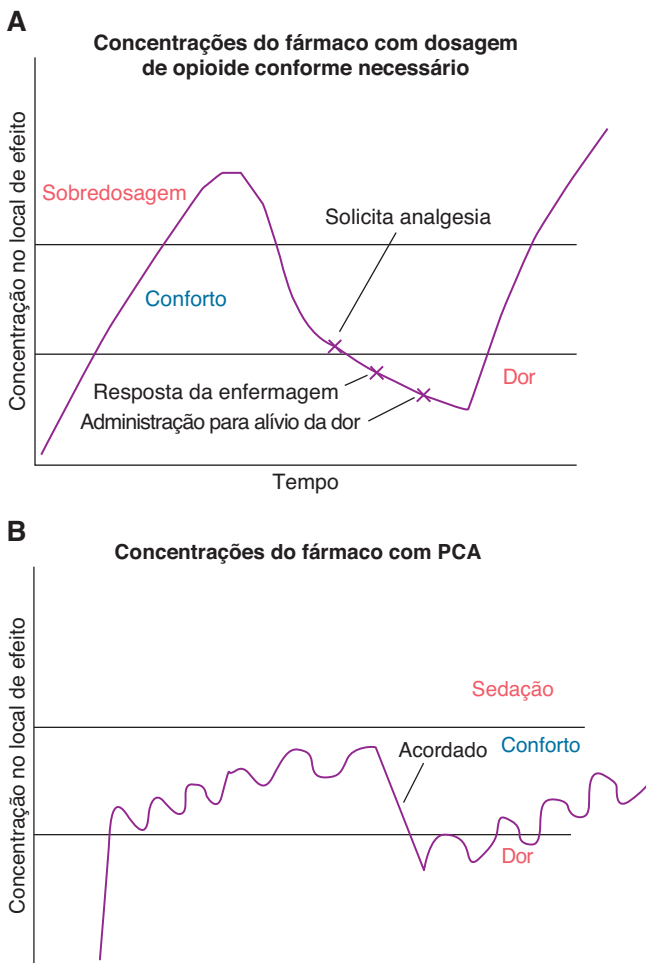


FIGURA 7-8 Concentrações no sítio de efeito com dosagem opioide tradicional *versus* controlada pelo paciente. Após a obtenção de concentrações eficazes, a PCA permite que o paciente titule sua dose de opioide para manter uma analgesia eficiente.

5. **Excitação do sistema nervoso central**

- a. A rigidez tônica da musculatura esquelética, lembrando uma crise convulsiva, é um efeito colateral bem conhecido de grandes doses IV de opioides, mas esta resposta raramente é observada após a administração neuroaxial.
 - b. A migração cefálica do opioide no LCS e a subsequente interação com receptores não opioides no tronco cerebral ou nos gânglios basais é a explicação mais provável para a excitação do SNC induzida pelo opioide.
6. **Reativação viral.** Existe uma ligação entre o uso de morfina peridural em pacientes obstétricas e a reativação do vírus herpes simples (VHS) labial.

Analgésicos não opioides de ação central

I. Introdução

- A. Os analgésicos opioides são fármacos amplamente utilizados para o manejo de dores aguda e crônica. Os efeitos colaterais dos opioides podem limitar seu uso, bem como as preocupações referentes à dependência de fármacos.
- B. Analgésicos não opioides administrados centralmente aliviam a dor por meio de mecanismos não relacionados a receptores opioides; eles não causam depressão respiratória, dependência física ou abuso e não estão regulamentados pelo Controlled Substances Act*.
- C. Visando a minimizar os efeitos adversos dos medicamentos analgésicos opioides, os anestesiológicos e cirurgiões estão cada vez mais se voltando para as técnicas analgésicas não opioides (analgesia multimodal) como coadjuvantes para o controle da dor durante o período perioperatório.
- D. A administração de fármacos neuroaxiais é um conjunto de técnicas que libera o fármaco na próxima à medula espinal (intratecalmente dentro do líquido cerebrospinal [LCS] ou no espaço peridural para dentro de tecidos adiposos que circundam a dura) através de injeção ou infusão (evitando a barreira hematoencefálica [BHE], o que resulta em concentrações muito mais altas no LCS por meio de quantidades reduzidas de medicação para a obtenção de doses equipotentes).

II. Agonistas α_2 -adrenérgicos. A administração peridural ou intratecal de agonistas α_2 -adrenérgicos fornece analgesia por meio da ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos (receptores inibitórios acoplados à proteína G) sobre os neurônios pré-ganglionares simpáticos que medeiam a redução em norepinefrina (NE) (o efeito geral é a simpatólise, resultando em analgesia, hipotensão, bradicardia e sedação).

* N. de T. Lei de Substâncias Controladas.

- A. A **clonidina** atua como um agonista seletivo parcial do receptor α_2 .
 - 1. A **clonidina** neuroaxial (peridural, 75-150 μg ; intratecal, 30-60 μg) é um analgésico eficaz para a dor crônica do câncer, bem como para a dor de origem não cancerígena, assim como para a dor pós-operatória.
 - 2. Opioides e α_2 -agonista administrados no neuroeixo exibem sinergismo (a adição de clonidina a opioides para analgesia pós-operatória como uma infusão peridural contínua reduz as necessidades opioides em 20-60%).
 - 3. A clonidina é indicada para a analgesia peridural do trabalho de parto.
 - 4. A clonidina neuroaxial é indicada para o tratamento da dor intratável em pacientes com câncer não responsivos a doses máximas de opioides.
- B. A **dexmedetomidina** tem maior afinidade para receptores α_2 do que a clonidina, produzindo analgesia espinal de forma tão eficiente quanto a clonidina, sendo associada a um menor número de efeitos colaterais hemodinâmicos e sistêmicos.
 - 1. Uma dose intratecal de 3 μg de dexmedetomidina é equipotente a 30 μg de clonidina.
 - 2. A dexmedetomidina peridural apresenta sinergismo com anestésicos locais, aumentando a intensidade do bloqueio motor, prolongando a duração do bloqueio motor e sensitivo e melhorando a analgesia pós-operatória.

III. A neostigmina atua pela inibição da acetilcolinesterase e impede a degradação da acetilcolina. Os efeitos antinociceptivos são independentes dos sistemas opioides e receptores α_2 e dependem primariamente da estimulação de receptores colinérgicos muscarínicos (mas não nicotínicos).

IV. Cetamina

- A. Doses anestésicas e subanestésicas de cetamina têm propriedades analgésicas como resultado do antagonismo não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).
- B. A cetamina neuroaxial deve ser administrada em uma solução livre de conservantes (o conservante cloreto de benzalcônio é neurotóxico).
 - 1. A combinação de cetamina peridural com um anestésico local e/ou infusões de opioide resultam em melhora da analgesia sem maiores efeitos adversos significativos.
 - 2. A adição da cetamina em baixa dosagem a um regime de analgesia peridural multimodal fornece melhor analgesia pós-operatória e reduz o consumo de morfina em cirurgias torácicas, abdominais superiores e abdominais inferiores.

3. A cetamina também mostrou ser eficaz no manejo da dor neuropática, e acredita-se que ela atue por meio de um ou mais desses mecanismos. Em doses elevadas, a cetamina pode apresentar efeitos analgésicos adicionais menores por meio da modulação das vias inibitórias descendentes pela inibição da recaptação de neurotransmissores.
4. A vantagem da cetamina intratecal é a ausência de efeitos cardiovasculares e depressão respiratória. As principais desvantagens da cetamina intratecal são a frequência de reações psicomiméticas, o bloqueio motor inadequado e a sua curta duração de ação.

V. Midazolam

- A. O midazolam por via intratecal (existe o risco de neurotoxicidade) produz analgesia por meio da ação sobre os receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA_A) e reduz a excitabilidade da medula espinal.
- B. O midazolam adicionado à analgesia peridural com fentanila-ropivacaína esteve associado com uma redução significativa da incidência de náusea e vômito pós-operatório (o mecanismo da ação antiemética é desconhecido) em comparação com a fentanila-ropivacaína isolada.

VI. Droperidol

- A. O droperidol peridural é eficaz para reduzir o prurido e a náusea e vômito pós-operatório.
- B. A administração prolongada do droperidol intratecal atua como excelente antiemético em pacientes com dor de origem não maligna.

VIII. Conclusão

- A. A administração de fármaco neuroaxial através das vias intratecal e peridural ainda é uma importante opção de tratamento para fornecer anestesia, bem como analgesia na dor aguda, crônica e na dor do câncer.
- B. Estudos adicionais de dose-efeito são necessários para a maioria dos agentes para reforçar nossa compreensão do perfil de segurança desses fármacos quando administrados no neuroeixo, antes que se tornem parte da rotina na prática clínica.

Analgésicos de ação periférica

I. Introdução

- A. Os analgésicos periféricos atuam bloqueando a transmissão do impulso sensorial para o cérebro. Supunha-se que sua característica comum era o seu local de ação dentro dos tecidos lesionados e, por esse motivo, foram denominados “analgésicos periféricos”. Estudos clínicos e experimentais apoiam a possibilidade do local de ação central para muitos desses agentes.
- B. A administração periférica de fármacos pode otimizar as concentrações do fármaco nos locais de origem da dor, levando a níveis sistêmicos mais baixos e menos efeitos adversos sistêmicos, bem como menos interações medicamentosas.
- C. As dores nociceptiva, inflamatória e neuropática dependem, em algum grau, da ativação periférica de neurônios sensoriais aferentes. A inibição das ações dos mediadores inflamatórios (prostanoides, bradicinina, adenosina trifosfato [ATP], histamina, serotonina) representa uma estratégia para o desenvolvimento de analgésicos.
- D. Combinações de agentes que atuam por meio de diferentes mecanismos podem ser particularmente úteis.

II. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) fazem parte dos fármacos mais comumente prescritos em todo o mundo (incluindo o ácido acetilsalicílico [AAS] e diversos outros inibidores não seletivos da ciclooxygenase [COX] com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas comuns).

- A. Os AINEs inibem a biossíntese das prostaglandinas, impedindo a ligação do substrato ácido araquidônico ao sítio de ativação da enzima COX (Fig. 9-1). A enzima COX existe na forma de isoenzimas COX-1 e COX-2.
 - 1. A COX-1 é expressa e catalisa a produção das prostaglandinas envolvidas em várias funções fisiológicas (manutenção da função

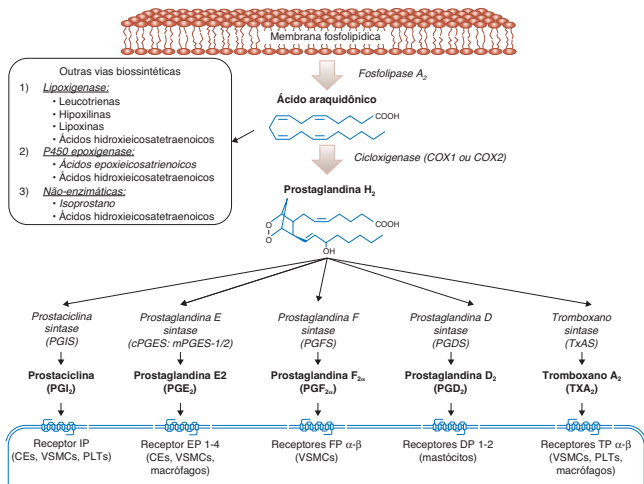


FIGURA 9-1 A via das cicloxigenases. *CEs*, células endoteliais; *EP*, receptor PGE_2 ; *DP*, receptor PGD_2 ; *FP*, receptor PGF_2 ; *IP*, receptor de prostaciclina; *PLTs*, plaquetas; *TP*, receptor de tromboxano; e *VSMCs*, células vasculares musculares lisas. (Reproduzida de Cipollone F, Santovito D. EP receptors and coxibs: seeing the light at the end of the tunnel. *Circ Res.* 2013;113:91-93.)

renal normal, proteção da mucosa no trato gastrointestinal (TGI), produção do pró-agregador tromboxano A_2 nas plaquetas).

2. A expressão de COX-2 pode ser induzida por meio de mediadores inflamatórios em muitos tecidos e desempenha um papel na mediação da dor, inflamação e febre.
 - a. Os inibidores seletivos de COX-2 (conhecidos como “coxibes”) apresentam uma menor toxicidade gastrointestinal do que os AINEs não seletivos. No entanto, um aumento do risco cardiovascular foi associado ao uso dessa classe de fármacos (celecoxibe é o único inibidor seletivo de COX-2 disponível para uso clínico).
 - b. Os coxibes podem ser uma alternativa mais segura para os AINEs (disfunção plaquetária e toxicidade gastrointestinal nos cenários perioperatórios); os benefícios incluem melhora da qualidade analgésica, redução da incidência de efeitos colaterais gastrointestinais, em comparação com os AINEs convencionais, e ausência de inibição plaquetária.

III. Os AINEs fazem parte de vários grupos químicos, incluindo ácidos acéticos, ácidos propiônicos, salicilatos, fenamatos, furanonas e coxibs (Tabela 9-1). Todos os AINEs são compostos químicos ácidos fracos, e suas propriedades farmacocinéticas são similares. A absorção gastrointestinal dos AINEs ocorre rapidamente, em geral de 15 a 30 minutos. O fígado metaboliza a maioria dos AINEs, com excreção subsequente para a urina ou a bile (a redução da função renal prolonga a meia-vida dos AINEs, e a dose deve ser reduzida proporcionalmente em pacientes com comprometimento da função renal, e uma doença hepática moderada a grave prejudica o metabolismo dos AINEs, aumentando o potencial de toxicidade).

A. Efeitos colaterais dos AINEs (Tabela 9-2)

1. **Função plaquetária.** Os AINEs e o AAS inibem a atividade de COX-1 (produção de tromboxano), mas os inibidores específicos COX-2 não têm qualquer efeito sobre COX-1 e, portanto, não apresentam efeito sobre a função plaquetária.
2. **Efeitos colaterais gastrintestinais.** Os AINEs estão associados a um espectro de complicações que variam de úlceras endoscópicas, em 10 a 30% dos pacientes, a graves complicações ulcerosas, em 1 a 2% dos pacientes, incluindo perfuração e sangramento (pacientes com fatores de risco gastrintestinais devem ser tratados com agentes seletivos COX ou AINEs não seletivos com tratamento protetor gastrintestinal coadjuvante).
3. **Efeitos colaterais cardiovasculares.** Os AINEs estão associados a um aumento de risco de eventos cardiovasculares adversos (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca [IC], hipertensão). A inibição COX pode levar a um distúrbio do equilíbrio entre a produção COX-2 mediada de tromboxano pró-agregatório nas plaquetas e prostaglandina 12 antiagregante em células endoteliais.
 - a. A meta-análise de estudos randomizados de AINEs não seletivos mostrou que o ibuprofeno em alta dose e o diclofenaco em alta dose estavam associados a um aumento moderado do risco de eventos vasculares comparados com o placebo, similar ao observado com agentes seletivos COX-2.
 - b. Os riscos associados com naproxeno, embora não possam ser completamente excluídos, parecem ser substancialmente mais baixos.
4. **Efeitos colaterais renais.** Os efeitos dos AINEs sobre a função renal incluem alterações na excreção de sódio, alterações na função tubular, potencial para nefrite intersticial e insuficiência renal reversível decorrente de alterações da taxa de filtração e do fluxo plasmático renal (as prostaglandinas e as prostaciclina são importantes para a manutenção do fluxo sanguíneo

TABELA 9-1**Características de fármacos anti-inflamatórios não esteroides comumente prescritos**

Nome genérico (nome comercial)	Dose ^a		Farmacocinética	
	Dosagens disponíveis (mg)	Intervalos comuns de dosagem	Metabolismo do fármaco	Meia-vida de eliminação (h)
AINEs não seletivos				
Grupo ácido acético				
Diclofenaco DR (<i>Voltaren</i>)	25 50	2x/d-3x/d /d-2x/d	Oxidação	1-2
Diclofenaco XR (<i>Voltaren XR</i>)	75 100			
Etodolac (<i>Lodine</i>)	200 300	2x/d-3x/d /d	Oxidação, conjugação	7
Etodolac XL (<i>LodineXL</i>)	400 500 400 500 600			
Ketorolac injeção IM, IV (<i>genérico</i>)	30	/d-4x/d	Conjugação	2,5-8,5

(continua)

TABELA 9-1

Características de fármacos anti-inflamatórios não esteroides comumente prescritos (continuação)

Dose ^a			Farmacocinética	
Nome genérico (nome comercial)	Dosagens disponíveis (mg)	Intervalos comuns de dosagem	Metabolismo do fármaco	Meia-vida de eliminação (h)
Indometacina (<i>Indocid</i>)	25 50	2x/d-3x/d /d-2x/d	Oxidação, conjugação	4,5-6
Indometacina SR (<i>Indocid</i> SR)	75			
Nabumetona (<i>Relafen</i>)	500 750	/d-2x/d	Oxidação	22-30
Sulindaco (<i>Clinoril</i>)	150 200	2x/d	Oxidação, redução	16
Tolmetina (<i>Tolectin</i>)	400 600	3x/d	Conjugação	5
Grupo Oxícam				
Meloxicam (<i>Mobic</i>)	7,5 15	/d	Oxidação	13-20
Piroxicam (<i>Feldene</i>)	10 20	/d	Oxidação	30-86

(continua)

TABELA 9-1					
Características de fármacos anti-inflamatórios não esteroides comumente prescritos (<i>continuação</i>)					
Dose ^a				Farmacocinética	
Dosagens disponíveis (mg)		Intervalos comuns de dosagem		Metabolismo do fármaco	Meia-vida de eliminação (h)
Grupo ácido propiónico					
Fenoprofeno (<i>Nalfon</i>)	200	3x/d-4x/d		Glucuronidação	3
	300				
Flurbiprofeno (<i>Ocufer</i>)	50	2x/d-4x/d		Oxidação	3-6
	100				
Ibuprofeno (<i>Motrin</i>)	400	3x/d-4x/d		Oxidação	2-2,5
	600				
	800				
Cetoprofeno	50	3x/d-4x/d		Conjugação	2-4 3-7
	75	/d			
Cetoprofeno CR					
Naproxeno (<i>Naprosyn</i>)	100			Conjugação, oxidação	12-15
	150				
	200				
	250	2x/d			
	375	/d			
<i>(continua)</i>					

TABELA 9-1

Características de fármacos anti-inflamatórios não esteroides comumente prescritos (continuação)

Dose ^a			Farmacocinética	
Nome genérico (nome comercial)	Dosagens disponíveis (mg)	Intervalos comuns de dosagem	Metabolismo do fármaco	Meia-vida de eliminação (h)
Oxaprozina (Daypro)	600	/d-2x/d	Oxidação, conjugação	50-60
Salicilatos				
AAS	81	/d		
(<i>Ecotrin, Ascriptin</i>)	325	2x/d-4x/d	Hidrólise, conjugação, glucuronidação	0,25-0,5
Magnésio colina	500	2x/d-3x/d		
	500			
Trisalicilato (<i>Trilisate</i>)	750			
	1.000		Conjugação	2-12
Agentes COX-2				
Grupo coxibe				
Celecoxibe (<i>Celebrex</i>)	100	/d-2x/d	Conjugação	11-16
	200			

^aExiste uma variação de dosagem para cada AINE que deve ser individualizada dependendo das características do paciente e do mecanismo patológico. Reproduzida de Vincent JL, Abraham E, Moore FA, et al. *Textbook of Critical Care*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:1346-1353.

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; COX, ciclooxigenase; AAS, ácido acetilsalicílico.

TABELA 9-2**Efeitos adversos de anti-inflamatórios não esteroides**

Sistema	Efeitos adversos
Cardiovascular	Hipertensão, pode exacerbar a IC ou induzi-la, eventos trombóticos, possível aumento do risco de eventos trombóticos/cardiovasculares com uso a longo prazo (usar com cuidado em pacientes com doença pré-existente; efeitos adversos mais prováveis com inibidores COX-2)
Respiratório	Pólipos nasais, rinite, dispneia, broncoespasmo, angioedema, pode exacerbar a asma
Hepático	Hepatite
Gastrointestinal	Gastropatia (pode ser assintomática), sangramento gástrico, doença esofágica, pancreatite
Hematológico	Aumento do sangramento intraoperatório decorrente de inibição/disfunção plaquetária, potencializam o efeito anticoagulante
Dermatológico	Urticária, eritema multiforme, exantema
Geniturinário	Insuficiência renal (usar com cuidado em pacientes com doença renal pré-existente), retenção de sódio/líquido, necrose papilar, nefrite intersticial
SNC	Cefaleia, meningite asséptica, distúrbios auditivos
Esquelético	Potencial para inibir o crescimento/cura/formação óssea
Interações farmacológicas	Os AINEs deslocam fármacos ligados à albumina e podem potencializar seus efeitos (p. ex., varfarina)

SNC, sistema nervoso central; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; IC, insuficiência cardíaca; COX, ciclooxigenase.

intrarrenal e transporte tubular). Uma medida importante para reduzir a lesão renal é evitar o uso perioperatório de AINEs em pacientes com hipovolemia de qualquer causa.

5. Efeitos colaterais pulmonares

- Muitas reações adversas atribuídas aos AINEs são decorrentes da inibição da síntese de prostaglandinas em tecidos localizados (pacientes com rinite alérgica, polipose renal e asma têm risco aumentado de anafilaxia).
- O uso de inibidores seletivos COX-2 como alternativa ao AAS e outros AINEs foi sugerida para pacientes com doença respiratória exacerbada pelo AAS.

6. Reações de hipersensibilidade a AINEs ocorrem raramente e são mais comuns em indivíduos com pólipos nasais ou asma.

- B. Interações entre fármacos durante o tratamento com AINEs podem resultar de suas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas.
1. AINEs não seletivos afetam outros agentes antiplaquetários por meio da inibição aditiva de agregação plaquetária (cujo resultado é um aumento do risco de hemorragia com o uso concomitante de AINEs e outros agentes antiplaquetários).
 2. AINEs reduzem a depuração do lítio e aumentam suas concentrações sorológicas por meio da inibição da produção de prostaglandina renal e alteração do fluxo sanguíneo intrarrenal.
 3. A administração concomitante de digoxina e AINEs pode diminuir a taxa de depuração renal da digoxina, aumentando a concentração plasmática do fármaco, e potencializar a toxicidade da digoxina.
 4. Os AINEs interagem com agentes anticonvulsivantes (fenitoína e ácido valproico) deslocando os anticonvulsivantes de seus sítios de ligação proteica, o que aumenta a concentração do fármaco livre.

IV. O paracetamol (Tylenol) é um antipirético e analgésico popular (com uma pequena ação anti-inflamatória, se é que tem alguma), e pode ser encontrado em muitos produtos vendidos sem ou com prescrição médica.

- A. O paracetamol é a causa líder de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos, e aproximadamente metade dos casos associados ao paracetamol são decorrentes de *overdose* não intencional.
1. A lesão hepática resulta de um dos metabólitos do paracetamol, a *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI). NAPQI leva à insuficiência hepática pela depleção do antioxidante hepático natural, a glutatona, e lesa diretamente as células hepáticas, levando à insuficiência hepática.
 2. O tratamento visa à remoção do paracetamol do organismo e reposição da glutatona. A acetilcisteína é administrada como um antídoto e atua como um precursor para a glutatona, capaz de neutralizar NAPQI diretamente.
- B. O paracetamol por via oral (VO) apresenta excelente biodisponibilidade. A dose oral convencional do paracetamol é de 325 a 650 mg a cada 4 a 6 horas; as doses diárias totais não devem exceder 4.000 mg.
- C. O paracetamol é um analgésico de primeira linha na osteoartrite, sendo particularmente valioso para pacientes nos quais o AAS não é recomendado.

D. Atualmente, existe um preparado de paracetamol para uso intravenoso (IV) para uso clínico.*

V. O ácido acetilsalicílico é o composto medicinal mais antigo e mais amplamente usado em todo o mundo, atuando com um analgésico geral por meio do bloqueio da ação de enzimas COX, prevenindo, assim, a produção de prostaglandinas (é eficaz no tratamento de cefaleias, dor nas costas e dor muscular). O AAS inativa irreversivelmente a COX, levando à inibição prolongada da agregação plaquetária.

A. *Overdose*

1. O mecanismo da toxicidade de AINEs na *overdose* está relacionado à sua natureza ácida e sua inibição na produção de prostaglandinas.
2. Os sintomas incluem náusea, vômito, dor abdominal, zumbido, distúrbio auditivo e depressão do sistema nervoso central (SNC) (ver Tabela 9-2). Com a ingestão de AAS em dose alta, ocorre acidose metabólica, insuficiência renal, alterações do SNC (agitação, confusão, coma) e hiperventilação com alcalose respiratória decorrente da estimulação do centro respiratório. A presença de acidemia permite que mais AAS atravesse a barreira hematoencefálica (BHE).
3. O tratamento deve ser direcionado para o suporte sintomático (não existe antídoto disponível), prevenção da absorção posterior e correção do desequilíbrio acidobásico.
 - a. Hidratação apropriada e carvão ativado devem ser considerados após uma hora da ingestão.
 - b. A alcalinização da urina aumenta a eliminação do salicilato.

VI. Esteroides (Tabelas 9-3 e 9-4)

- A. Os glicocorticoides apresentam as características anti-inflamatórias mais poderosas de todos os esteroides. O corticosteroide primário é a hidrocortisona, que é o padrão para a comparação das propriedades farmacológicas dos diversos corticosteroides sintéticos. Foram desenvolvidos muitos agentes sintéticos mais potentes, que têm durações de ação mais prolongadas, que apresentam atividade anti-inflamatória e que ocasionam menos efeitos colaterais minero-corticoides indesejados do que a hidrocortisona.
- B. Os mineralocorticoides são hormônios esteroides do córtex suprarrenal que apresentam um efeito maior sobre o equilíbrio hídrico-retrolítico. O principal hormônio endógeno é a aldosterona.
- C. Existem evidências que apoiam o uso de corticosteroides em protocolos de analgesia multimodal contribuindo com a recuperação

* N. de R.T. Esta preparação IV de paracetamol não se encontra disponível no Brasil.

TABELA 9-3**Farmacologia comparativa de corticosteroides endógenos e sintéticos**

	Potência anti-inflamatória	Potência de retenção de sódio	Dose equivalente (mg)	Meia-vida de eliminação (h)	Duração da ação (h)	Via de administração
Cortisol	1	1	20	1,5-3,0	8-12	Oral, tópica, IV, IM, IA
Cortisona	0,8	0,8	25	0,5	8-36	Oral, tópica, IV, IM, IA
Prednisolona	4	0,8	5	2-4	12-36	Oral, tópica, IV, IM, IA
Prednisona	4	0,8	5	2-4	12-36	Oral
Metilprednisolona	5	0,5	4	2-4	12-36	Oral, tópica, IV, IM, IA, peridural
Betametasona	25	0	0,75	5	36-54	Oral, tópica, IV, IM, IA
Dexametasona	25	0	0,75	3,5-5,0	36-54	Oral, tópica, IV, IM, IA
Triancinolona	5	0	4	3,5	12-36	Oral, tópica, IV, IM, peridural
Fludrocortisona	10	250	2	-	24	Oral, tópica, IV, IM
Aldosterona	0	3.000				

IV, intravenosa; IM, intramuscular; IA, intra-articular.

TABELA 9-4**Efeitos adversos potenciais associados ao tratamento com corticosteroides****Tecido mole e dermatológico**

Afinamento da pele e púrpura
 Aspecto cushingoide
 Alopecia
 Acne
 Hirsutismo
 Estrias
 Hipertricrose

Olhos

Catarata subcapsular posterior
 Aumento da pressão intraocular/
 glaucoma
 Exoftalmia

Cardiovascular

Hipertensão
 Alterações das lipoproteínas séricas
 Doença aterosclerótica precoce
 Arritmias com pulsoterapia

Gastrointestinal

Gastrite
 Doença péptica ulcerosa
 Pancreatite
 Esteato-hepatite
 Perfuração visceral

Renal

Hipocalcemia
 Desvios de volumes líquidos

Geniturinário e reprodutor

Amenorreia/infertilidade

RCIU

Ossos

Osteoporose
 Necrose avascular

Músculo

Miopatia

Neuropsiquiátrico

Euforia
 Disforia/depressão
 Insônia/acatisia
 Psicose
 Pseudotumor cerebral

Endócrino

DM
 Insuficiência hipotalâmica-
 hipófise-suprarrenal

Doença infecciosa

Aumento do risco de infecções
 típicas
 Infecções oportunistas
 Herpes-zóster

DM, diabetes melito; RCIU, retardo do crescimento intrauterino.

De Saag KG, Furst D. Major side effects of glucocorticoids. In: Bose BD, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2004, com permissão.

pós-operatória para pacientes por meio da minimização de doses opioides e, consequentemente, com menos efeitos colaterais.

- D. A dexametasona prolonga a duração do bloqueio anestésico local.
- E. A injeção peridural de corticosteroides foi usada para o tratamento da dor lombar (principalmente decorrente da irritação da raiz nervosa). A única eficácia comprovada das injeções peridurais de esteroides é sua capacidade de acelerar a resolução da dor nas pernas ("ciática") em pacientes com hérnia discal intervertebral aguda e associada à dor radicular.

VII. Anestésicos locais sistêmicos

- A. A lidocaína produz analgesia pela supressão da atividade dos canais de sódio em neurônios que respondem a estímulos nocivos, prevenindo, assim, a condução nervosa e a transmissão da dor.
- B. A **aplicação tópica de lidocaína a 5%** tem sido usado na neuralgia pós-herpética.

VIII. Cetamina (cloridrato de cetamina). Tem havido um novo interesse na utilização de doses subanestésicas de cetamina como um suplemento para fornecer alívio da dor pós-operatória em pacientes dependentes de opioides. A utilidade da cetamina em baixa dose e o manejo perioperatório do paciente com tolerância a opioide ainda precisam ser mais bem estudados.

- IX. Os efeitos pró-anestésicos e pró-analgésicos da dexmedetomidina (0,5-2 µg/kg) administrados IV provêm principalmente de sua capacidade de diminuir a resposta simpática central por um mecanismo ainda desconhecido. A dexmedetomidina, quando usada como adjuvante, pode reduzir o consumo pós-operatório de morfina em vários cenários cirúrgicos.
- X. A clonidina em doses baixas provou ser um analgésico adjuvante útil quando administrado no neuroeixo e em combinação com bloqueios de nervo periférico.
- XI. Os opioides são analgésicos potentes de ação central (injetados localmente em tecidos moles ou articulações, produzem efeitos analgésicos potentes que são mediados por receptores opioides periféricos, ocorrendo na ausência de atividade analgésica central).

Anestésicos locais

I. Introdução

- A. Os anestésicos locais são usados para analgesia e anestesia em diversos procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos (manejo da dor aguda e crônica, redução do estresse perioperatório, melhora dos resultados perioperatórios, tratamento de arritmias).
- B. Os anestésicos locais produzem bloqueio de condução reversível de impulsos ao longo das vias nervosa central e periférica. Com o aumento progressivo das concentrações de anestésicos locais, a transmissão de impulsos autônomos, somatossensoriais e somatomotores é interrompida, produzindo bloqueio do sistema nervoso autônomo (SNA), anestesia sensitiva e paralisia muscular esquelética na área inervada pelo nervo afetado.

II. Estrutura molecular

- A. Os anestésicos locais consistem em uma porção lipofílica e hidrofílica separadas por uma cadeia de conexão de hidrocarbono (Fig. 10-1). Na maioria dos casos, uma ligação éster (-CO-) ou um amido (-NHC-) liga a cadeia de hidrocarbono ao anel lipofílico aromático.
- B. A natureza da cadeia de ligação hidrocarbono é a base para a classificação de fármacos que produzem um bloqueio de condução de impulsos nervosos em anestésicos locais tipo *éster*, ou anestésicos locais tipo *amida* (Fig. 10-2). As diferenças importantes entre os anestésicos locais tipo éster e tipo amida referem-se ao local de metabolismo e seu potencial para produzir reações alérgicas.

III. Relações entre estrutura e atividade

- A. A modificação da estrutura química de um anestésico local altera seus efeitos farmacológicos (Tabela 10-1).
 - 1. A substituição de um grupo *butil* por um grupo *amina* no anel de benzeno da procaína resulta em tetracaína. Comparada com a procaína, a tetracaína é mais lipossolúvel, 10 vezes mais po-

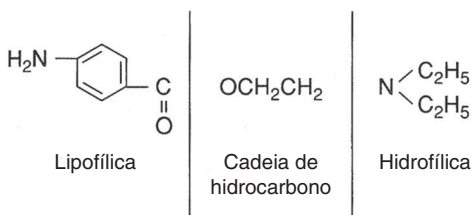


FIGURA 10-1 Os anestésicos locais consistem em uma porção lipofílica e hidrofílica separadas por uma cadeia de hidrocarbono conectora.

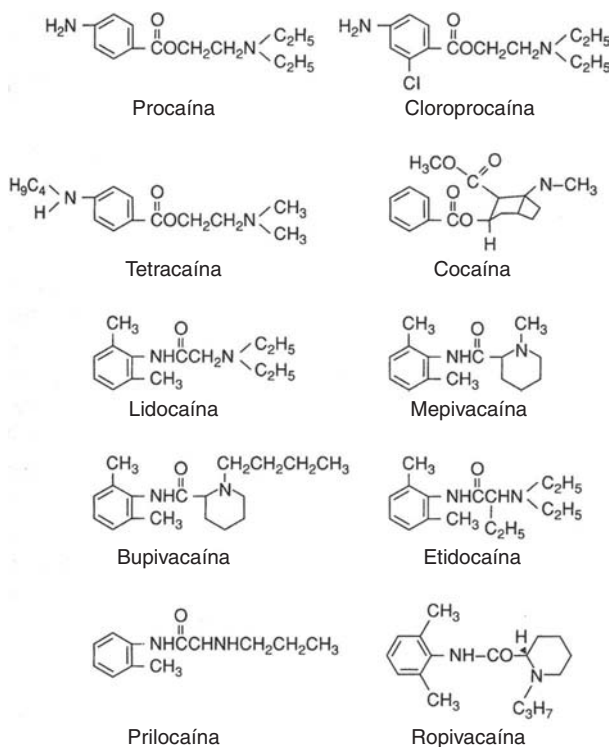


FIGURA 10-2 Anestésicos locais tipo éster e amida. Mepivacaína, bupivacaína e ropivacaína são fármacos quirais, porque as moléculas apresentam um átomo carbono assimétrico.

TABELA 10-1

Farmacologia comparativa dos anestésicos locais

Classificação	Potência	Início	Duração após infiltração (min)	Dose única máxima para infiltração (mg)	Concentração plasmática tóxica (µg/mL)	pK	Ligação proteica (%)
Ésteres							
Procaina	1	Lento	45-60	500		8,9	6
Cloroprocaina	4	Rápido	30-45	600		8,7	
Tetracaina	16	Lento	60-180	100 (tópica)		8,5	76
Amidas							
Lidocaína	1	Rápido	60-120	300	> 5	7,9	70
Prilocaína	1	Lento	60-120	400	> 5	7,9	55
Mepivacaína	1	Lento	90-180	300	> 5	7,6	77
Bupivacaína	4	Lento	240-480	175	> 3	8,1	95
Levobupivacaína	4	Lento	240-480	175		8,1	> 97
Ropivacaína	4	Lento	240-480	200	> 4	8,1	94

(continua)

TABELA 10-1

Farmacologia comparativa dos anestésicos locais (continuação)

Classificação	Fração não ionizada (%) a pH 7,4	Fração não ionizada (%) a pH 7,6	Lipossolubilidade	Vd (L)	Depuração (L/min)	Meia-vida de eliminação (min)
Ésteres						
Procaina	3	5	0,6	65		9
Clorprocaina	5	7		35		7
Tetracaina	7	11	80			
Amidas						
Lidocaina	25	33	2,9	91	0,95	96
Prilocaina	24	33	0,9	191		96
Mepivacaina	39	50	1	84	9,78	114
Bupivacaina	17	24	28	73	0,47	210
Levobupivacaina	17	24		55		156
Ropivacaina	17			59	0,44	108

Vd, volume de distribuição. Adaptada de Denson DD. Physiology and pharmacology of local anesthetics. In: Sinatra RS. *Acute pain: Mechanisms and management*. St. Louis, MO: Mosby; 1992:124; and Burm AG, van der Meer AD, van Kleef JW, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38:125-129.

tente e tem uma duração de ação mais longa, correspondendo a uma redução da taxa metabólica de 4 a 5 vezes.

2. A halogenação da procaína em cloroprocaína resulta em aumento de 3 a 4 vezes da taxa de hidrólise de cloroprocaína pela colinesterase plasmática. Esta taxa de hidrólise rápida da cloroprocaína limita a duração da ação e a toxicidade sistêmica desse anestésico local.
- B. A mepivacaína, a bupivacaína e a ropivacaína são caracterizadas como pipecoloxilididas (ver Fig. 10-2).
1. A adição de um grupo butil ao nitrogênio piperidina da mepivacaína resulta em bupivacaína, que é 35 vezes mais lipossolúvel e tem potência e duração de ação 3 a 4 vezes superiores à mepivacaína.
 2. Estruturalmente, a ropivacaína assemelha-se à bupivacaína, e a mepivacaína a um grupo propil no átomo de nitrogênio piperidina da molécula.

IV. Misturas racêmicas ou isômeros puros. Os anestésicos locais pipecoloxilidida (mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína) são fármacos quirais porque suas moléculas possuem um átomo de carbono assimétrico (ver Fig. 10-2). Por isso, esses fármacos podem ter uma configuração dextrógira ou levógira.

- A. Os enantiômeros S da bupivacaína e da mepivacaína parecem ser menos tóxicos do que as misturas racêmicas desses anestésicos locais comercialmente disponíveis.
- B. Em contraste com a mepivacaína e a bupivacaína, a ropivacaína e a levobupivacaína foram desenvolvidas como um enantiômero S puro (menos neurotoxicidade e cardiotoxicidade do que os enantiômeros R).

V. Anestésicos locais lipossomais. Fármacos como a lidocaína, a tetracaína e a bupivacaína foram incorporados aos lipossomos para prolongar a duração da ação (hemorroidectomia, bunionectomia) e reduzir toxicidade.

VI. Mecanismo de ação. Os anestésicos locais impedem a transmissão de impulsos nervosos (bloqueio de condução) pela inibição da passagem de íons sódio por meio dos canais de sódio íon-seletivos (um receptor específico para moléculas de anestésicos locais) nas membranas nervosas (Fig. 10-3). A falha no aumento da permeabilidade do canal de íons sódio diminui a taxa de despolarização de tal modo que o limiar potencial não é atingido e, assim, um potencial de ação não é propagado (ver Fig. 10-3).

- A. **Canais de sódio.** O canal de sódio é uma proteína transmembrana dinâmica que consiste em um grande poro condutor de sódio (subunidade α) e um número variável de subunidades β , menores.

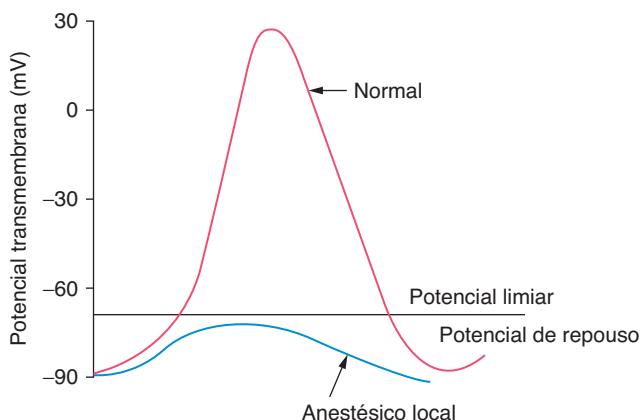


FIGURA 10-3 Os anestésicos locais diminuem a taxa de despolarização do potencial de ação nervoso, de modo que o potencial limiar não é atingido. Como resultado, o potencial de ação não pode ser propagado na presença de anestésicos locais, resultando em um bloqueio de condução.

B. Bloqueio dependente da frequência

1. Os canais de íon sódio tendem a se recuperar do bloqueio de condução induzido por anestésico local entre os potenciais de ação e a desenvolver um bloqueio de condução adicional cada vez que o canal de sódio abre durante um potencial de ação (bloqueio dependente da frequência).
 2. As moléculas de anestésicos locais podem acessar os receptores somente quando os canais de sódio se encontram em estados ativados-abertos, e os anestésicos locais se ligam mais fortemente no estado inativado. Por essa razão, o bloqueio de condução seletivo das fibras nervosas por meio de anestésicos locais pode estar relacionado às frequências de atividade características do nervo, bem como a suas propriedades anatômicas, como o diâmetro.
- C. **Outro local de alvos de ação.** Além dos canais do íon sódio, os anestésicos locais bloqueiam os canais de potássio voltagem-dependentes.
- D. A **concentração mínima efetiva** de anestésico local necessária para produzir o bloqueio de condução dos impulsos nervosos é denominada C_m (análoga à concentração alveolar mínima [CAM] para anestésicos inalatórios).
1. Cada anestésico local tem uma C_m única, refletindo as diferentes potências de cada fármaco.

2. A C_m de fibras motoras é aproximadamente o dobro da C_m de fibras sensoriais; assim, a anestesia sensitiva nem sempre está acompanhada de paralisia muscular esquelética.
 3. Independente de uma C_m inalterada, para uma anestesia subaracnoide, é necessário menos anestésico local do que para a anestesia peridural, refletindo maior acesso a anestésicos locais para nervos desprotegidos no espaço subaracnoide.
- E. **Um bloqueio de condução diferencial** é ilustrado pelo bloqueio seletivo de fibras B pré-ganglionares do sistema nervoso simpático (SNS) usando baixas concentrações de anestésicos locais. Concentrações ligeiramente mais elevadas de anestésicos locais interrompem a condução em pequenas fibras C e fibras A de tamanho pequeno a médio, com perda da sensibilidade dolorosa e térmica. No entanto, o tato, a propriocepção e a função motora continuam presentes, de modo que o paciente perceberá a pressão, mas não a dor durante a estimulação cirúrgica (o que pode ser erroneamente interpretado como falha da anestesia local).
- F. **Alterações durante a gravidez.** Aumento da sensibilidade (início mais rápido do bloqueio de condução) pode estar presente durante a gravidez.

VII. Farmacocinética (ver Tabela 10-1)

- A. Os anestésicos locais são bases fracas que têm valor pK um pouco acima do pH fisiológico (< 50% do anestésico local existe em uma forma lipossolúvel não ionizada com pH fisiológico). Os anestésicos locais com pKs próximos ao pH fisiológico têm início de ação mais rápido (refletindo uma relação ideal entre as porções ionizadas e não ionizadas do fármaco).
- B. A atividade vasodilatadora intrínseca também influenciará a potência aparente e a duração da ação (a maior ação vasodilatadora da lidocaína comparada com a mepivacaína resulta em maior absorção sistêmica e menor duração da ação da lidocaína).
- C. **Absorção e distribuição**
1. A absorção de um anestésico local de seu local de injeção para dentro da circulação sistêmica é influenciada pelo local da injeção e dosagem, uso de epinefrina e pelas características farmacológicas do fármaco (Fig. 10-4).
 2. A concentração plasmática final de um anestésico local é determinada pela taxa de distribuição tissular e pela velocidade de depuração do fármaco.
- D. **Extração pulmonar**
1. Os pulmões são capazes de extrair anestésicos locais (lidocaína, bupivacaína, prilocaína) da circulação.

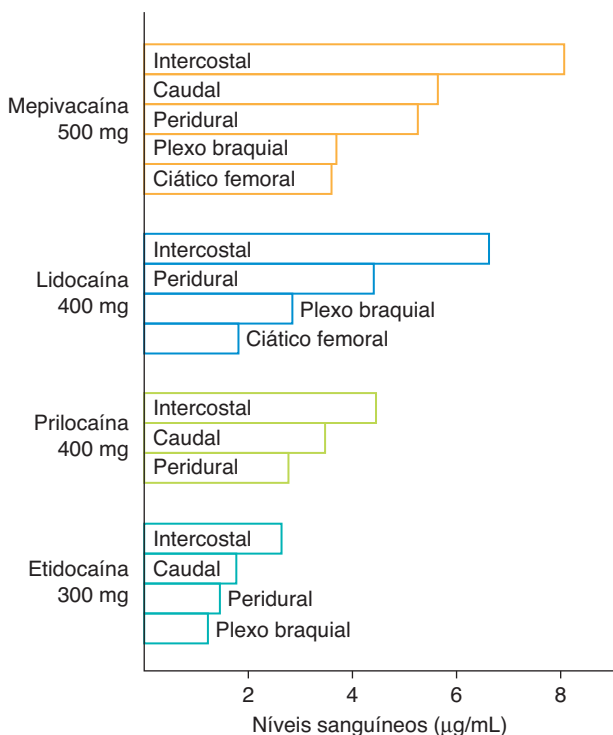


FIGURA 10-4 Picos de concentrações plasmáticas de anestésico local são influenciados pelo local da injeção para a execução de anestesia regional. (De Covino BG, Vassallo HL. *Local anesthetics: Mechanisms of action and clinical use*. New York, NY: Grune & Stratton; 1976, com permissão.)

- Essa extração pulmonar limitará a concentração do fármaco que chega à circulação sistêmica para ser distribuído à circulação coronária e à cerebral.

E. Transferência placentária

- Pode haver transferência transplacentária significativa de anestésicos locais entre mãe e feto.
- A bupivacaína, que apresenta alta ligação proteica (aproximadamente 95%), tem uma taxa de concentração veia umbilical-sangue materno de aproximadamente 0,32 comparada com a taxa de 0,73 da lidocaína (aproximadamente 70% de ligação proteica).

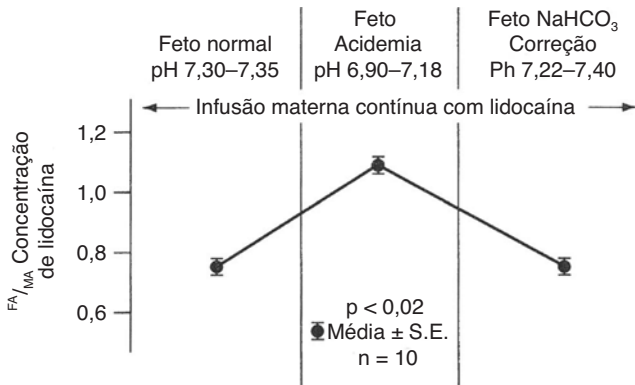


FIGURA 10-5 As proporções de lidocaína arterial materno-fetal são maiores durante a acidemia em comparação com um pH normal. (De Biehl D, Shnider SM, Levinson G, et al. Placental transfer of lidocaine: effects of fetal acidosis. *Anesthesiology*. 1978;48:409-412, com permissão.)

3. A acidose no feto, que pode ocorrer durante o trabalho de parto prolongado, pode resultar em acúmulo de moléculas do anestésico local no feto (aprisionamento iônico) (Fig. 10-5).

F. Eliminação e depuração renal

1. A baixa hidrossolubilidade dos anestésicos locais normalmente limita a excreção renal do fármaco inalterado para valores abaixo de 5% (com exceção da cocaína, da qual 10-12% do fármaco inalterado podem ser recuperados na urina).
2. Metabólitos hidrossolúveis dos anestésicos locais, como o ácido para-aminobenzoico resultante do metabolismo de ésteres anestésicos locais, são rapidamente excretados na urina.

VIII. Metabolismo de anestésicos locais tipo amida. Os anestésicos locais tipo amida são submetidos a diferentes taxas de metabolismo por meio de enzimas microsossomais localizadas principalmente no fígado. A prilocaína sofre um metabolismo mais rápido; a lidocaína e a mepivacaína passam por um metabolismo intermediário, e a etidocaína, a bupivacaína e a ropivacaína são submetidas ao metabolismo mais lento entre todos os anestésicos locais tipo amida. Comparado com o metabolismo de anestésicos locais tipo éster, o metabolismo de anestésicos locais tipo amida é mais complexo e lento. Esse metabolismo mais lento significa que o aumento mantido das concentrações plasmáticas dos anestésicos locais tipo amida e, portanto, a sua toxi-

cidade sistêmica são mais prováveis do que com os anestésicos locais tipo éster.

A. Lidocaína

1. A principal via metabólica da lidocaína é a desalquilação oxidativa no fígado formando monoetilglicinexilidina (aproximadamente 80% da atividade protetora da lidocaína contra arritmias cardíacas) seguida da hidrólise desse metabólito em xilidida.
2. A xilidida tem aproximadamente 10% da atividade antiarrítmica cardíaca da lidocaína.

B. A prilocaína é um anestésico local tipo amida que é metabolizado em ortotoluidina (um composto capaz de converter a hemoglobina em sua forma oxidada, a metemoglobina, resultando em uma complicação potencialmente ameaçadora à vida, a metemoglobinemia).

1. A metemoglobinemia é rapidamente revertida pela administração de azul de metileno, 1 a 2 mg/kg por via intravenosa (IV), durante 5 minutos (a dose total não deve exceder 7-8 mg/kg).
2. A prilocaína causa menor vasodilatação do que os demais anestésicos locais e, portanto, pode ser usada sem a adição de epinefrina à solução anestésica local.

C. Mepivacaína

1. A mepivacaína tem propriedades farmacológicas similares às da lidocaína, embora a duração da ação da mepivacaína seja um pouco mais prolongada.
2. Diferente da lidocaína, a mepivacaína não apresenta atividade vasodilatadora (uma escolha alternativa quando a adição da epinefrina à solução anestésica local não é recomendada).

D. Bupivacaína

1. As vias metabólicas possíveis para a bupivacaína incluem a hidroxilação aromática, a N-desalquilação, a hidrólise de amida e a conjugação.
2. A glicoproteína ácida α -1 é o mais importante local de ligação de proteína plasmática para a bupivacaína, e sua concentração está aumentada em muitas situações clínicas, incluindo o trauma pós-operatório.

E. A ropivacaína é metabolizada em 2,6-pipecoloxilidida e 3-hidroxiropivacaína pelas enzimas hepáticas citocromo P450 (ambos os metabólitos apresentam significativamente menor potência anestésica local do que a ropivacaína).

1. Como apenas uma fração muito pequena da ropivacaína é excretada inalterada na urina (cerca de 1%), quando o fígado está funcionando normalmente, os ajustes da dosagem com base na função renal parecem desnecessários.

2. De modo geral, a depuração da ropivacaína é maior do que a verificada para a bupivacaína (podendo oferecer uma vantagem sobre a bupivacaína em termos de toxicidade sistêmica).
 3. A ropivacaína liga-se intensamente à glicoproteína ácida α -1.
- F. A dibucaína é um anestésico local tipo amida conhecido por sua capacidade de inibir a atividade da butirilcolinesterase normal (colinesterase plasmática) em mais de 70%, comparada com apenas aproximadamente 20% de inibição da atividade de enzima atípica. A avaliação laboratorial de pacientes com suspeita de apresentar pseudocolinesterase atípica é facilitada pela determinação do grau de supressão enzimática pela dibucaína, um exame denominado *número de dibucaína*.

IX. Metabolismo de anestésicos locais tipo éster. Os anestésicos locais tipo éster passam por hidrólise através de enzima colinesterase (exceto a cocaína), principalmente no plasma e, em menor extensão, no fígado. A taxa de hidrólise varia, sendo mais rápida com cloroprocaína, intermediária com a procaína e mais lenta com a tetracaína. Os metabólitos resultantes são farmacologicamente inativos, embora o ácido para-aminobenzoico possa ser um antígeno responsável por reações alérgicas subsequentes. A toxicidade sistêmica é inversamente proporcional à taxa de hidrólise; assim, a tetracaína tem maior probabilidade do que a cloroprocaína de resultar em concentrações plasmáticas excessivas. Como o líquido cefalorraquidiano (LCS) contém pouca ou nenhuma enzima colinesterase, a anestesia produzida por meio da aplicação subaracnoide de tetracaína persistirá até que o fármaco tenha sido absorvido para dentro da circulação sistêmica. Pacientes com colinesterase plasmática atípica podem ter um risco aumentado para o desenvolvimento de concentrações sistêmicas excessivas de um anestésico local em decorrência de hidrólise plasmática ausente ou limitada.

- A. A **procaína** é hidrolisada em ácido para-aminobenzoico, que é excretado inalterado na urina.
- B. **Cloroprocaína**
1. A adição de um átomo de cloro ao anel benzeno da procaína para formar a cloroprocaína aumenta em 3,5 vezes a taxa de hidrólise do anestésico local pela colinesterase plasmática.
 2. Os metabólitos resultantes farmacologicamente inativos são o ácido 2-cloro-aminobenzoico e o 2-dietilaminoetanol.
- C. A **tetracaína** é submetida à hidrólise por meio da colinesterase plasmática, mas a taxa é inferior à da procaína.
- D. A **benzocaína** é única entre os anestésicos locais clinicamente úteis, porque é um ácido fraco (pK_a 3,5), de modo que existe predominantemente na forma não ionizada com pH fisiológico.

1. A benzocaína é ideal para a anestesia tópica de membranas mucosas antes da intubação traqueal, endoscopia, ecocardiografia transesofágica e broncoscopia.
 2. A metemoglobinemia é uma complicação rara, mas potencialmente com risco de vida após a aplicação tópica de benzocaína, especialmente em doses superiores a 200 a 300 mg.
- E. A **cocaína** é metabolizada por colinesterases plasmáticas e hepáticas em metabólitos hidrossolúveis que são excretados na urina. A atividade da colinesterase está diminuída em parturientes, RNs, idosos e pacientes com doença hepática grave subjacente.
1. A cocaína pode estar presente na urina durante 24 a 36 horas, dependendo da via de administração e da atividade da colinesterase.
 2. Ensaaios para os metabólitos urinários são marcadores úteis para o uso e a absorção da cocaína.

X. A alcalinização de soluções anestésicas locais encurta o início do bloqueio neural, aumenta a profundidade do bloqueio sensitivo e motor e aumenta a disseminação do bloqueio peridural (a adição de bicarbonato de sódio acelera o início do bloqueio de nervo periférico e o bloqueio peridural em 3-5 minutos).

XI. Uso de vasoconstritores

- A. A duração da ação de um anestésico local é proporcional ao tempo que o fármaco permanece em contato com as fibras nervosas (epinefrina [1:200.000 ou 5 µg/mL] adicionada a soluções anestésicas locais produz vasoconstrição, o que limita a absorção sistêmica e mantém a concentração do fármaco na proximidade das fibras nervosas a serem anestesiadas) (Fig. 10-6).
- B. A maioria dos anestésicos locais, com exceção da ropivacaína, apresenta propriedades vasodilatadoras intrínsecas, sendo possível que a vasoconstrição induzida pela epinefrina desacelere a depuração no local da injeção, prolongando, assim, o tempo de contato do fármaco com as fibras nervosas.
- C. O impacto da adição de epinefrina à solução anestésica local é influenciado pelo anestésico local específico escolhido e pelo nível do bloqueio sensitivo necessário quando se escolhe um anestésico espinal ou peridural.
1. O impacto da epinefrina em prolongar a duração do bloqueio de condução e reduzir a absorção sistêmica da bupivacaína e da etidocaína é menor do que a observada com a lidocaína, presumivelmente porque a maior lipossolubilidade da bupivacaína e etidocaína permite que ambas se liguem avidamente aos tecidos.

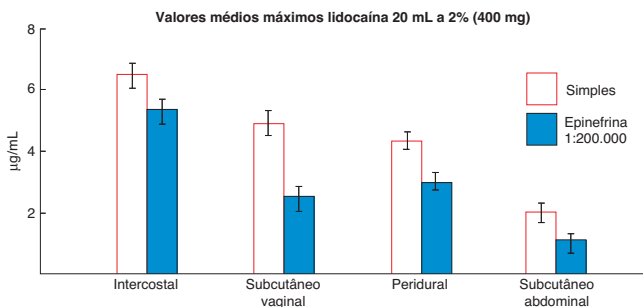


FIGURA 10-6 A adição de epinefrina à solução contendo lidocaína ou prilocaína reduz a absorção sistêmica do anestésico local em cerca de um terço. (De Scott DB, Jebson PJR, Braid B, et al. Factors affecting plasma levels of lidocaine and prilocaïne. *Br J Anaesth.* 1972;44:1040-1049, com permissão.)

2. A duração da anestesia sensitiva nas extremidades inferiores, mas não na região abdominal, é prolongada quando se adiciona epinefrina (0,2 mg) ou fenilefrina (2 mg) a soluções anestésicas locais de bupivacaína ou lidocaína introduzidas no espaço subaracnoide.
3. Vasoconstritores prolongam o efeito da tetracaína para a anestesia espinal.
4. Uma redução da absorção sistêmica de anestésicos locais decorrente de vasoconstrição produzida pela epinefrina aumenta a probabilidade de que a taxa de metabolismo corresponda à taxa de absorção, reduzindo, assim, a possibilidade de toxicidade sistêmica.
5. Sempre que soluções anestésicas locais contendo epinefrina são administradas na presença de anestésicos inalatórios, deve ser considerada a possibilidade de aumento da irritabilidade cardíaca.
6. A absorção sistêmica da epinefrina pode acentuar a hipertensão arterial sistêmica em pacientes vulneráveis.

XII. Efeitos adversos dos anestésicos locais

- A. As **reações alérgicas** a anestésicos locais são raras, independentemente do uso frequente desses fármacos (estima-se que < 1% de todas as reações adversas a anestésicos locais sejam decorrentes de um mecanismo alérgico, em vez de manifestações de concentrações plasmáticas excessivas do anestésico local). Os ésteres de

anestésicos locais que produzem metabólitos relacionados ao ácido para-aminobenzoico têm mais probabilidade, comparados aos anestésicos locais tipo amida, que não são metabolizados para ácido para-aminobenzoico, de provocar uma reação alérgica. Uma reação alérgica após o uso de um anestésico local deve ser decorrente de metilparabeno ou de substâncias similares usadas como conservantes em preparados comerciais de anestésicos locais tipo éster ou amida. Esses conservantes são estruturalmente similares ao ácido para-aminobenzoico (e, como resultado, uma reação alérgica pode refletir a estimulação prévia da produção de anticorpos pelo conservante, e não uma reação ao anestésico local).

1. A **sensibilidade cruzada** entre os anestésicos locais reflete o metabólito comum, o ácido para-aminobenzoico (um paciente com alergia conhecida a anestésico local tipo éster pode receber anestésico local tipo amida sem risco aumentado de reação alérgica). Um anestésico local tipo éster pode ser administrado a paciente com alergia conhecida a anestésico local tipo amida. É importante que o anestésico local “seguro” não contenha conservantes.
 2. A **documentação de alergia** a um anestésico local baseia-se na história clínica e, eventualmente, no uso de testes intradérmicos (o que requer a injeção de preparados de soluções anestésicas locais sem conservantes).
 - a. A ocorrência de erupção cutânea, urticária e edema laríngeo, com ou sem hipotensão e broncoespasmo, é altamente sugestiva de reação alérgica induzida por anestésico local.
 - b. A hipotensão associada com síncope ou taquicardia quando se administra uma solução de anestésico local contendo epinefrina sugere injeção intravascular acidental do fármaco.
- B. A **toxicidade sistêmica do anestésico local** (LAST, do inglês *local anesthetic systemic toxicity*) é decorrente de um excesso de concentração plasmática do fármaco. A injeção intravascular acidental direta de anestésico local durante a realização de uma anestesia de bloqueio de nervo periférico ou anestesia peridural é o mecanismo mais comum para a produção de concentrações plasmáticas excessivas de anestésicos locais (ver Tabela 10-1). A adição de 5 µg de epinefrina a cada mililitro de solução anestésica (diluição de 1:200.000) reduz a absorção sistêmica de anestésicos locais em aproximadamente um terço.
1. Os anestésicos locais diferem em relação à sua toxicidade para o SNC e à toxicidade cardíaca.

TABELA 10-2**Efeitos dose-dependentes da lidocaína**

Concentração plasmática de lidocaína (µg/mL)	Efeito
1-5	Analgesia
5-10	Dormência perioral Zumbido Espasmos musculoesqueléticos Hipotensão sistêmica Depressão miocárdica
10-15	Convulsões Inconsciência
15-25	Apneia Coma
> 25	Depressão cardiovascular

2. A bupivacaína é um anestésico local mais potente e gera arritmias em concentrações mais baixas em comparação com a lidocaína e a mepivacaína.

C. **Efeitos sobre o sistema nervoso central** (Tabela 10-2)

D. **Efeitos sobre o sistema cardiovascular** (ver Tabela 10-2)

1. **Toxicidade cardíaca seletiva**

- A injeção IV acidental de bupivacaína pode resultar em hipotensão súbita, arritmias cardíacas e bloqueio cardíaco atrioventricular (BAV) (a gravidez pode aumentar a sensibilidade aos efeitos cardiotóxicos da bupivacaína, mas não os da ropivacaína). É preciso cautela no uso de bupivacaína em pacientes medicados com fármacos antiarrítmicos ou outros medicamentos cardíacos conhecidos como depressores da propagação de impulsos. A epinefrina e a fenilefrina podem aumentar cardiotoxicidade da bupivacaína, refletindo a inibição da produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), estimulada pelas catecolaminas, induzida pela bupivacaína.
- Todos os anestésicos locais deprimem a taxa máxima de despolarização do potencial de ação cardíaco (V_{\max}) em decorrência de sua capacidade de inibir o influxo do íon sódio através dos canais de sódio. A taquicardia pode acentuar o bloqueio frequência-dependente dos canais cardíacos de sódio pela bupivacaína, contribuindo ainda mais para a toxicidade cardíaca seletiva deste anestésico local.

XIII. Tratamento de toxicidade sistêmica de um anestésico local

- A. O tratamento de convulsões induzidas por anestésicos locais inclui a ventilação pulmonar do paciente com oxigênio, porque a hipoxemia arterial e a acidose metabólica ocorrem dentro de alguns segundos. A administração IV de um benzodiazepínico, como o midazolam ou o diazepam, é eficaz na supressão de convulsões induzidas por anestésicos locais.
- B. O uso precoce de emulsão lipídica para o tratamento da toxicidade anestésica local está se tornando o padrão de cuidado (Fig. 10-7). Recomenda-se um bólus inicial de 1,5 mL/kg de emulsão lipídica 20% seguido de 0,25 mL/kg por minuto de infusão, mantido por pelo menos 10 minutos depois da estabilização circulatória.
- C. A epinefrina deve ser usada em uma dosagem mais baixa do que a dose típica de 10 a 100 µg durante a reanimação, e o uso de vasopressina não é recomendando. Deve-se evitar o uso de bloqueadores dos canais de cálcio.
- D. A não resposta ao tratamento deve levar à pronta instituição de *bypass* cardiopulmonar.

XIV. A toxicidade tissular neural (neurotoxicidade), decorrente do uso de soluções contendo anestésicos locais dentro do espaço peridural ou subaracnoide, pode variar de áreas de dormência na região da virilha e fraqueza miotomal isolada e persistente à síndrome da cauda equina. A dor miofacial pode ser erroneamente diagnosticada como sintoma neurológico transitório após o uso intratecal de anestésicos locais. De modo geral, a lesão neurológica permanente após a anestesia regional continua sendo um evento muito raro.

- A. Os **sintomas neurológicos transitórios (SNT)** manifestam-se como dor moderada a grave na região lombar baixa, nádegas e região posterior da coxa, que aparece em 6 a 36 horas após a recuperação completa de uma anestesia espinal em injeção única, sem intercorrências (o alívio da dor com injeções em ponto de gatilho e anti-inflamatórios não esteroides [AINEs] sugerem um componente musculoesquelético). Na presença de SNT, o exame neurológico sensorial e motor é normal, e a recuperação completa dos sintomas geralmente ocorre dentro de 1 a 7 dias. A incidência de SNT é maior após a injeção intratecal de lidocaína (de até 30%).
- B. A **síndrome da cauda equina (SCE)** ocorre quando uma lesão difusa cruza o plexo lombossacro produzindo graus variados de anestesia sensitiva, disfunção dos esfíncteres vesical e intestinal e paraplegia (tem sido relatada após a injeção intratecal de 100 mg de lidocaína a 5% por meio de uma agulha calibre 25).

- A. Se ocorrerem sinais e sintomas de LAST, o manejo pronto e eficaz da via aérea é crucial para prevenir hipóxia e acidose, conhecidas como potencializadoras de LAST.
- B. Se ocorrerem convulsões, elas devem ser rapidamente controladas com benzodiazepínicos. Se os benzodiazepínicos não estiverem prontamente disponíveis, doses pequenas de propofol ou tiopental são aceitáveis.
- C. Embora o propofol possa cessar as convulsões, doses elevadas podem deprimir ainda mais a função cardíaca; o propofol deve ser evitado quando existem sinais de comprometimento CV. Se as convulsões persistirem, independentemente do emprego de benzodiazepínicos, devem ser consideradas pequenas doses de succinilcolina ou um bloqueador neuromuscular semelhante para minimizar a acidose e a hipoxemia.
- D. Se ocorrer parada cardíaca, recomenda-se o padrão do Suporte avançado de vida em cardiologia (ACLS, do inglês *Advanced Cardiovascular Life Support*) com as seguintes modificações:
 - Se for usada epinefrina, são preferidas pequenas doses iniciais (10-100 µg em bôlus no adulto);
 - A vasopressina não é recomendada;
 - Evitar bloqueadores do canal de cálcio e bloqueadores β-adrenérgicos.
- E. Tratamento com emulsão lipídica
 - Considere administrar aos primeiros sinais de LAST, após o manejo da via aérea.
 - Dosagem:
 - 1,5 mL/kg emulsão lipídica 20% em bôlus
 - 0,25 mL/kg por minuto de infusão, continuando por pelo menos 10 minutos depois de atingir a estabilidade circulatória
 - Se a estabilidade circulatória não for atingida, considerar um novo bôlus e aumento da infusão para 0,5 mL/kg por minuto
 - Aproximadamente 10 mL/kg de emulsão lipídica por 30 minutos é o recomendado como limite superior para dosagem inicial
- F. O propofol não é um substituto para a emulsão lipídica.
- G. A falta de resposta à emulsão lipídica e ao tratamento vasopressor deve levar à pronta instalação de *By pass* cardiopulmonar. Como pode haver um atraso considerável para iniciar o *By pass* cardiopulmonar, deve ser notificada a unidade mais próxima capaz de fornecer esse recurso assim que o comprometimento CV é inicialmente identificado durante um episódio de LAST.

FIGURA 10-7 Recomendações da American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine para o manejo da LAST. CV, cardiovascular. (Redesenhada de Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF IV, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg AnesthPain Med*. 2010;35:152-161.)

- C. A **síndrome da artéria espinal anterior** consiste em paresia da extremidade inferior com um déficit sensorial variável, geralmente diagnosticada após a resolução do bloqueio neural.
1. A etiologia da síndrome não está clara (a adição de epinefrina a soluções anestésicas locais foi considerada, mas os estudos de infusão da medula espinal não mostram um efeito deletério da catecolamina).
 2. A idade avançada e a presença de doença vascular periférica podem predispor os pacientes ao desenvolvimento da síndrome da artéria espinal anterior.
 3. Pode ser difícil distinguir sintomas decorrentes da síndrome da artéria espinal anterior daqueles causados pela compressão medular produzida por abscesso ou hematoma peridural.

XV. A metemoglobinemia é uma complicação rara, mas potencialmente ameaçadora à vida (redução da capacidade de transporte de oxigênio), que pode seguir a administração de certos fármacos (prilocaína, nitroglicerina) ou substâncias químicas que levam à oxidação da hemoglobina em metemoglobina mais rapidamente do que a redução da metemoglobina em hemoglobina.

- A. A presença de metemoglobina é sugerida pela diferença entre a saturação arterial de oxigênio (SaO_2) calculada e a medida. O diagnóstico é confirmado por meio de medidas qualitativas de metemoglobina com co-oximetria.
- B. A metemoglobinemia é rapidamente revertida pela administração de azul de metileno, 1 a 2 mg/kg IV, durante 5 minutos (a dose total não deve exceder 7-8 mg/kg).

XVI. Usos dos anestésicos locais (Tabela 10-3)

- A. A **anestesia regional** é classificada de acordo com os seguintes locais de aplicação da solução anestésica local: (a) anestesia tópica ou superficial, (b) infiltração local, (c) bloqueio de nervo periférico, (d) anestesia regional IV (bloqueio de Bier), (e) anestesia peridural e (f) anestesia espinal (subaracnoide). As doses máximas de anestésicos locais (baseadas no peso corporal), como as recomendadas para administração tópica ou anestesia de bloqueio de nervos periféricos, devem ser analisadas como orientações imprecisas que muitas vezes não consideram a farmacocinética dos fármacos.
- B. **Anestesia tópica**
 1. A cocaína (estima-se que a anestesia tópica com cocaína 4-10% seja usada em > 50% dos procedimentos rinolaringológicos realizados anualmente nos Estados Unidos), a tetracaína (1-2%) e a lidocaína (2-4%) são as mais frequentemente usadas.

TABELA 10-3

Usos clínicos dos anestésicos locais

	Uso clínico	Concentração (%)	Início	Duração (min)	Dose máxima recomendada (mg)
Lidocaína	Tópico	4	Rápido	30-60	300
	Infiltração	0,5-1	Rápido	60-240	300 ou 500 com epinefrina
	IVRA	0,25-0,5	Rápido	30-60	300
	PNB	1-1,5	Rápido	60-180	300 ou 500 com epinefrina
	Peridural	1,5-2	Rápido	60-120	300 ou 500 com epinefrina
Mepivacaína	Espinal	1,5-5	Rápido	30-60	100
	Infiltração	0,5-1	Rápido	60-240	400 ou 500 com epinefrina
	PNB	1-1,5	Rápido	120-240	400 ou 500 com epinefrina
	Peridural	1,5-2	Rápido	60-180	400 ou 500 com epinefrina
	Espinal	2-4	Rápido	60-120	100
Prilocaína	Infiltração	0,5-1	Rápido	60-120	600
	IVRA	0,25-0,5	Rápido	30-60	600
	PNB	1,5-2	Rápido	90-180	600
	Peridural	2-3	Rápido	60-180	600
	Infiltração	0,25	Rápido	120-480	175 ou 225 com epinefrina
Bupivacaína	PNB	0,25-0,5	Lento	240-960	175 ou 225 com epinefrina
	Peridural	0,5-0,75	Moderado	120-300	175 ou 225 com epinefrina
	Espinal	0,5-0,75	Rápido	60-240	20

(continua)

TABELA 10-3

Usos clínicos dos anestésicos locais (continuação)

	Uso clínico	Concentração (%)	Início	Duração (min)	Dose máxima recomendada (mg)
Levobupivacaína	Infiltração	0,25	Rápido	120-480	150
	PNB	0,25-0,5	Lento	840-1.020	150
	Peridural	0,5-0,75	Moderado	300-540	150
	Espinal	0,5-0,75	Rápido	60-360	20
Ropivacaína	Infiltração	0,2-0,5	Rápido	120-360	200
	PNB	0,5-1	Lento	300-480	250
	Peridural	0,5-1	Moderado	120-360	200
	Espinal?				
Cloroprocaína	Infiltração	1	Rápido	30-60	800 ou 1.000 com epinefrina
	PNB	2	Rápido	30-60	800 ou 1.000 com epinefrina
	Peridural	2-3	Rápido	30-60	800 ou 1.000 com epinefrina
	Espinal	2-3	Rápido	30-60	Livre de conservantes ^a
Procaina	Espinal	10	Rápido	30-60	1.000
Tetracaína	Tópico	2	Rápido	30-60	20
	Espinal	0,5	Rápido	120-360	20
Benzocaína	Tópico	até 20%	Rápido	30-60	200
Cocaína	Tópico	4-10	Rápido	30-60	150

^aUso fora da indicação.

IVRA, anestesia regional intravenosa; PNB, bloqueio de nervo periférico. Adaptada de Covino BG, Wildsmith JAW. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998:97-128; and Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. *Drugs*. 2000;59:551-579.

2. A lidocaína nebulizada é usada para produzir anestesia superficial da via aérea superior e inferior antes da laringoscopia e/ou broncoscopia e como tratamento para pacientes que sofrem de tosse intratável.
3. **Mistura eutética de anestésicos locais**
 - a. Um creme de lidocaína-prilocaína 5% (2,5% lidocaína e 2,5% prilocaína) permite o uso de altas concentrações de bases anestésicas sem preocupações sobre irritação local, absorção irregular ou toxicidade sistêmica (a combinação de anestésicos locais é considerada uma mistura eutética de anestésicos locais [EMLA, do inglês *eutetic mixture of local anesthetics*]).
 - b. O creme EMLA não é recomendado para uso em membranas mucosas em decorrência da absorção mais rápida de lidocaína e prilocaína do que através da pele intacta. Um creme EMLA não é recomendado para feridas cutâneas, e o risco de infecção pode estar aumentado.
 - c. Pacientes tratados com determinados fármacos antiarrítmicos (mexiletina) podem apresentar efeitos adicionais e efeitos potencialmente sinérgicos quando expostos ao creme EMLA.
- C. A **anestesia local por infiltração** envolve a administração extravascular de um anestésico local (mais frequentemente a lidocaína) na área a ser anestesiada.
 1. A duração da anestesia por infiltração pode ser aproximadamente dobrada através da adição de epinefrina 1:200.000 à solução de anestésico local.
 2. As soluções contendo epinefrina, no entanto, não devem ser injetadas por via intracutânea ou para dentro de tecidos supridos por artérias terminais (dedos, orelhas e nariz), pois a vasoconstrição resultante pode levar à isquemia, podendo resultar em necrose tissular.
- D. A **anestesia com bloqueio de nervo periférico** é obtida pela injeção de soluções anestésicas locais em tecidos que circundam nervos periféricos individuais ou plexos nervosos, como o plexo braquial.
 1. A duração de uma anestesia de bloqueio de nervo periférico depende da dose do anestésico local, da sua solubilidade lipídica, do seu grau de ligação proteica e do uso concomitante de um vasoconstritor como a epinefrina.
 2. A duração da ação pode ser prolongada com maior segurança por meio do uso de epinefrina do que por meio do aumento da dose de anestésico local, o que também aumenta a probabilidade de toxicidade sistêmica.
 3. **Bloqueios contínuos de nervos periféricos.** A prática moderna da anestesia regional movimentou-se em direção aos

bloqueios de nervos periféricos guiados pela ultrassonografia (US) e ao uso de cateteres perineurais para infusões contínuas (o uso de US para guiar o bloqueio anestésico aumenta as chances de sucesso) (Tabela 10-4).

4. **Anestesia regional intravenosa (bloqueio de Bier).** A injeção IV de uma solução anestésica local em uma extremidade isolada do restante da circulação sistêmica através de um torniquete produz um início rápido da anestesia e relaxamento muscular esquelético (anestésicos locais tipo éster e amida produzem efeitos satisfatórios quando usados para a anestesia regional IV; a lidocaína é o anestésico tipo amida mais frequentemente selecionado).

E. Anestesia peridural

1. Soluções anestésicas locais administradas no espaço peridural ou no espaço sacral produzem anestesia peridural (o anestésico local se difunde através da dura para atuar em raízes nervosas e na medula espinal, bem como se difunde para dentro da área paravertebral através dos forames intervertebrais, produzindo múltiplos bloqueios paravertebrais). Esses processos de difusão lenta são responsáveis pelo retardo de 15 a 30 minutos para o início da anestesia sensitiva após a administração de soluções anestésicas locais no espaço peridural.
2. A lidocaína é comumente usada para anestesia peridural devido à sua boa difusão através dos tecidos. Independentemente de um perfil de segurança razoável, a bupivacaína vem sendo substituída pela levobupivacaína e pela ropivacaína, uma vez que esses anestésicos locais estão associados com menor risco de toxicidade cardíaca e do SNC, bem como têm menor probabilidade de resultar em bloqueio motor pós-operatório indesejado.
3. Em contraste com a anestesia espinal, durante a anestesia peridural, frequentemente inexistente uma zona de bloqueio diferencial do SNS, e a zona diferencial de bloqueio motor pode ser de até quatro segmentos acima, em vez de dois segmentos abaixo do nível sensorial. Outra diferença da anestesia espinal é a dose maior necessária para produzir anestesia peridural, levando a uma absorção sistêmica substancial do anestésico local.
4. A adição de opioides a soluções anestésicas locais administradas nos espaços peridural ou intratecal resulta em melhora da analgesia.

F. Anestesia espinal

1. Soluções anestésicas locais administradas dentro do LCS lombar atuam em camadas superficiais da medula espinal, mas o principal local de ação são as fibras pré-ganglionares que saem da medula espinal nos ramos anteriores.

TABELA 10-4
Tabela de dosagens para bloqueios nervosos contínuos comuns

Tipo de bloqueio	Anestésico local	Taxa contínua (mL/h)	Dose de bólus (mL)	Intervalo de <i>lock out</i> (min)	Número de doses por hora
Interescaleno	0,25% bupivacaína ou 0,2% ropivacaína	8	12	60	1
Supraclavicular	0,25% bupivacaína ou 0,2% ropivacaína	8	12	60	1
Poplíteo	0,25% bupivacaína ou 0,2% ropivacaína	8	12	60	1
Femoral ^a	0,12% bupivacaína ou 0,1% ropivacaína	8	0	—	—

^aConcentração baixa usada para bloqueio femoral para reduzir as chances de bloqueio motor e prevenir quedas.

2. As doses de anestésicos locais usadas para a anestesia espinal variam de acordo com (a) altura do paciente, que determina o volume do espaço subaracnoide, (b) nível segmentar desejado de anestesia e (c) duração desejada da anestesia.
 - a. A dose total de anestésicos locais administrada para anestesia espinal é mais importante do que a concentração do fármaco ou o volume da solução injetada.
 - b. A tetracaína, a lidocaína, a bupivacaína, a ropivacaína e a levobupivacaína são os anestésicos locais mais frequentemente administrados para anestesia espinal.
3. **Efeitos fisiológicos.** O objetivo da anestesia espinal é obter anestesia sensitiva e relaxamento muscular esquelético. O nível de bloqueio do SNS que acompanha a anestesia espinal é o responsável pelas alterações fisiológicas.
4. A **parada cardíaca** pode acompanhar a hipotensão e a bradicardia associadas à anestesia espinal.
 - a. Os fatores de risco para hipotensão incluem anestesia sensitiva acima de T5 e uma pressão sanguínea sistólica basal inferior a 120 mmHg.
 - b. Os fatores de risco para bradicardia incluem anestesia sensitiva acima de T5, frequência cardíaca (FC) basal inferior a 60 batimentos/minuto, intervalo PR prolongado no eletrocardiograma e tratamento concomitante com fármacos β -bloqueadores.
5. A **apneia** que ocorre com um nível excessivo de anestesia espinal provavelmente reflete a paralisia isquêmica de centros ventilatórios medulares decorrente de hipotensão profunda e as reduções associadas do fluxo sanguíneo cerebral (FSC). A causa da apneia raramente é decorrente de paralisia do nervo frênico.
6. **Analgesia.** A infusão contínua de lidocaína em baixa dosagem para manter uma concentração plasmática de 1 a 2 $\mu\text{g/mL}$ reduz a gravidade da dor pós-operatória e diminui a necessidade de opioides sem produzir toxicidade sistêmica.
7. **Supressão das arritmias cardíacas ventriculares.** Adicionalmente à supressão das arritmias cardíacas ventriculares, a administração IV de lidocaína pode aumentar o limiar de desfibrilação.

XVII. Lipoaspiração tumescente

- A. A técnica “tumescente” para a lipoaspiração é executada por meio da infiltração subcutânea (SC) de grandes volumes (5 L ou mais) de uma solução contendo lidocaína altamente diluída (0,05-0,10%) com epinefrina (1:100.000).

- B. A liberação lenta e mantida da lidocaína para dentro da circulação está associada com concentrações plasmáticas inferiores a 1,5 µg/mL, que atingem um pico 12 a 14 horas após a injeção e então caem gradualmente durante as próximas 6 a 14 horas.
- C. Quando soluções altamente diluídas de lidocaína são administradas para a lipoaspiração tumescente, a dose de lidocaína pode variar de 35 a 55 mg/kg (“megadose de lidocaína”).
- D. As causas de óbito podem incluir toxicidade de lidocaína ou depressão da condução e contratilidade cardíaca induzida pelo anestésico local. A taxa global de complicações em um estudo de âmbito nacional de melhoria da qualidade foi de 0,7%, dos quais 0,57% eram complicações menores e 0,14% eram complicações maiores.

XVIII. Toxicidade da cocaína. A cocaína produz uma estimulação do SNS por meio do bloqueio da captação pré-sináptica da norepinefrina e da dopamina, aumentando, assim, suas concentrações pós-sinápticas. Em decorrência desse efeito bloqueador, a dopamina permanece em altas concentrações na sinapse e continua afetando os neurônios adjacentes, produzindo o característico efeito euforizante (*high*) da cocaína.

- A. **Farmacocinética.** O pico de efeitos fisiológicos da cocaína intranasal ocorrem em 15 a 40 minutos, e o pico de efeitos subjetivos ocorrem dentro de 10 a 20 minutos. A duração dos efeitos é de aproximadamente 60 minutos ou mais após o pico de efeito.
- B. **Efeitos fisiológicos adversos**
 - 1. Sabe-se que a cocaína causa vasoespasmó coronário, isquemia miocárdica, infarto miocárdio e arritmia cardíaca ventricular, incluindo fibrilação ventricular (FV).
 - 2. A cocaína pode produzir hipertermia, que pode contribuir para as convulsões.
- C. **Tratamento**
 - 1. A nitroglicerina tem sido usada para o tratamento da isquemia miocárdica induzida pela cocaína.
 - 2. Embora o esmolol tenha sido recomendado para o tratamento da taquicardia decorrente da *overdose* de cocaína, também existem evidências de que o bloqueio β-adrenérgico acentua o vasoespasmó arterial coronário no quadro de *overdose* aguda de cocaína.
 - a. Não se sabe se o bloqueio β-adrenérgico é nocivo para vasoespasmó coronário no quadro de uso crônico de cocaína, mas a administração de fármacos β-bloqueadores na presença de hipertensão e taquicardia induzidas por catecolamina tem sido associada a colapso vascular profundo e parada cardíaca que não respondem à ressuscitação cardiopulmonar agressiva.

- b. Nessa situação, a administração de um fármaco vasodilatador como o nitroprussiato pode ser a intervenção mais segura.
3. A American Heart Association (AHA) publicou uma declaração para o manejo da dor torácica associada à cocaína e infarto miocárdico (Fig. 10-8).

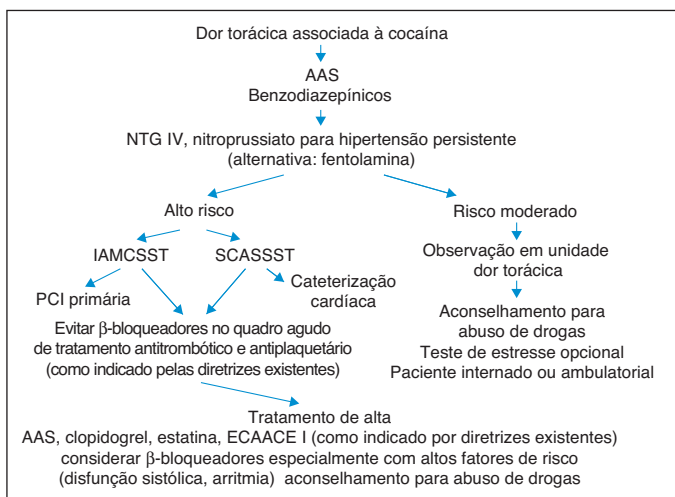


FIGURA 10.8 Recomendações terapêuticas e diagnósticas na dor torácica associada à cocaína. AAS, ácido acetilsalicílico; NTG IV, nitroglicerina intravenosa; IAMCSST, infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST; SCASST, síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST.

Fisiologia neuromuscular

- I. **Introdução.** A junção neuromuscular (JNM) é uma sinapse que se desenvolve entre um neurônio motor e uma fibra muscular e apresenta diversos componentes: o nervo terminal pré-sináptico, a membrana muscular pós-sináptica e a fenda sináptica.
- II. **Tipos musculares**
 - A. O músculo, de modo geral, é classificado com esquelético, liso ou cardíaco. O músculo esquelético é responsável por ações voluntárias, e o músculo liso e o músculo cardíaco servem para funções relacionadas ao sistema cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e geniturinário.
 - B. O músculo compõe 45 a 50% do total da massa corporal, e os músculos esqueléticos são responsáveis por aproximadamente 40% da massa corporal.
- III. **Unidades motoras.** Os músculos esqueléticos de vertebrados são inervados por grandes neurônios motores mielinizados que se originam de corpos celulares localizados no tronco cerebral ou dos cornos ventrais (anteriores) da medula espinal (Fig. 11-1). O axônio de um nervo mielinizado atinge o músculo através de nervos periféricos mistos. O nervo motor se ramifica no músculo esquelético, e cada terminação nervosa inerva uma única célula muscular.
- IV. A JNM ou a placa terminal é uma sinapse altamente especializada, na qual terminações nervosas motoras pré-sinápticas encontram as membranas pós-sinápticas de músculos esqueléticos (placas motoras terminais) (Fig. 11-2). A JNM é concebida para transmitir impulsos elétricos da terminação nervosa para o músculo esquelético por meio de um transmissor químico: a acetilcolina (ACh). Estruturalmente, a JNM consiste em três componentes: (a) a terminação nervosa *pré-sináptica* (ou pré-juncional), contendo vesículas sinápticas (VS) (que contém ACh) e a mitocôndria; (b) a *fenda sináptica*, que contém a lâ-

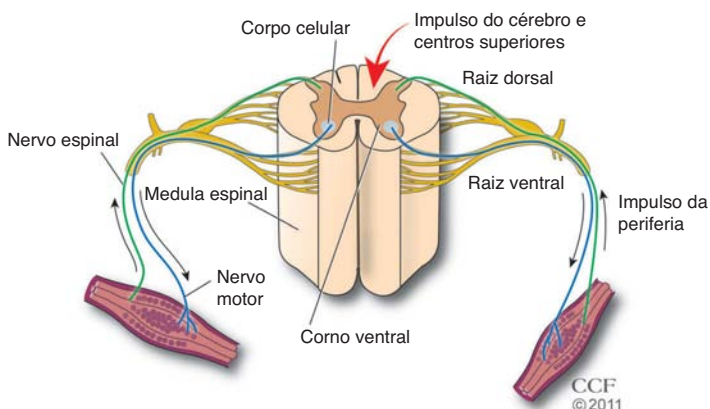


FIGURA 11-1 Desenho esquemático da inervação do músculo esquelético.

mina basal à qual está ligada a enzima responsável pela hidrólise de ACh livre e (c) a membrana pós-sináptica (ou pós-juncional), que se opõe à terminação nervosa.

A. Região pré-sináptica

1. As **vesículas pré-sinápticas** são organelas secretórias especializadas (ver Fig. 11-2). Cada vesícula parece conter 5.000 a 10.000 moléculas de ACh. Cerca de 50% da ACh liberada é rapidamente hidrolisada pela acetilcolinesterase (AChE) durante o tempo de difusão através da fenda sináptica.
- B. A **fenda sináptica** separa o nervo e as membranas plasmáticas da fibra muscular (Fig. 11-3). A acetilcolinesterase é um dos catalíticos mais eficientes conhecidos (4.000 moléculas de ACh hidrolisadas em um local ativo por segundo) a taxas próximas do limite de difusão.
- C. **O receptor nicotínico de acetilcolina na junção neuromuscular** (Fig. 11-4)
 1. Os fármacos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes se ligam a uma ou ambas as subunidades α . Porém, diferente da ACh, não apresentam atividade agonista (bloqueio competitivo).
 - a. Como resultado disso, não ocorrem alterações conformacionais, e o canal receptor permanece fechado.
 - b. Portanto, os íons não fluem através desses canais, e, nesses locais, a despolarização não ocorre. Se um número suficiente de canais estiver fechado, existe um bloqueio da transmissão neuromuscular.

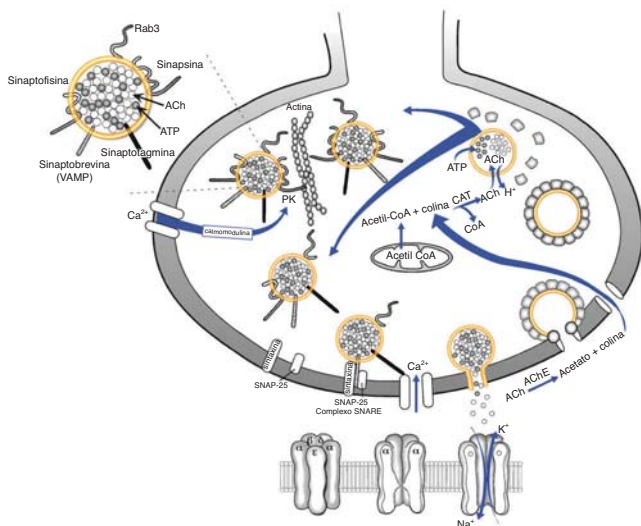


FIGURA 11-2 O ciclo de exocitose-endocitose da vesícula sináptica. Após um potencial de ação e influxo de Ca^{2+} , a fosforilação da sinapsina é ativada pelas proteinocinasas I e II ativadas pela cálcio-calmodulina. Isto resulta na mobilização das vesículas sinápticas da citomatrix em direção à membrana plasmática. A formação do complexo SNARE é um passo essencial para o processo de acoplamento. Após a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática pré-sináptica, a acetilcolina é liberada para dentro da fenda sináptica. Algumas das moléculas de acetilcolina liberadas se ligam aos receptores nicotínicos de acetilcolina na membrana pós-sináptica, ao passo que o restante é rapidamente hidrolisado para colina e acetato pela acetilcolinesterase presente na fenda sináptica. A colina é reciclada para dentro do terminal por um sistema de captação de alta afinidade, tornando-a disponível para a ressíntese da acetilcolina. A exocitose é seguida pela endocitose em um processo dependente da formação de um revestimento de clatrina e da ação da dinamina. Após a recuperação da membrana da vesícula sináptica, a vesícula revestida perde o revestimento, dando início a outro ciclo. Ver texto para mais detalhes. (De Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al. *Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology.* 2002;96:202-231.)

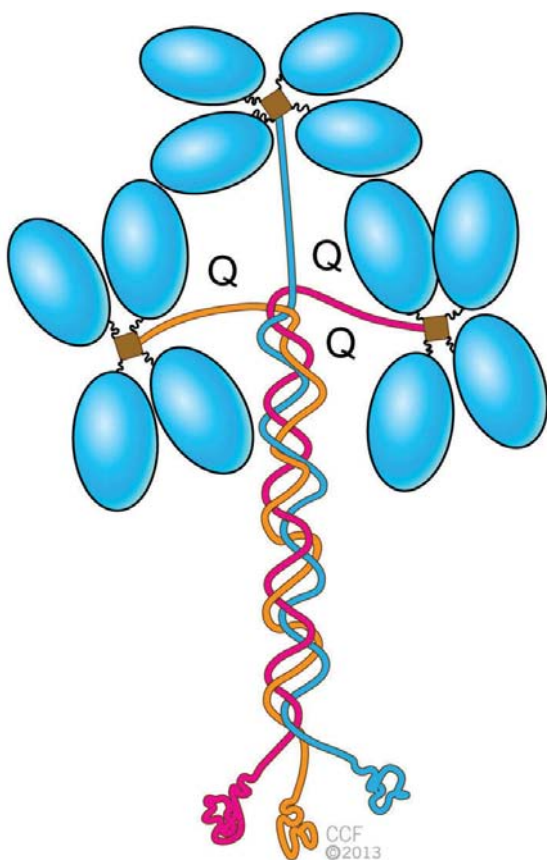


FIGURA 11-3 Estrutura da acetilcolinesterase.

2. A succinilcolina, composta estruturalmente por duas moléculas de ACh ligadas entre si, é um agonista parcial junto aos receptores nicotínicos de ACh (nAChRs) e despolariza (abre) os canais iônicos. Como a succinilcolina não é hidrolisada pela AChE, o canal permanece aberto por um período de tempo mais longo do que o produzido pela ACh, resultando em um bloqueio despolarizante (a despolarização mantida impede a propagação de um potencial de ação).

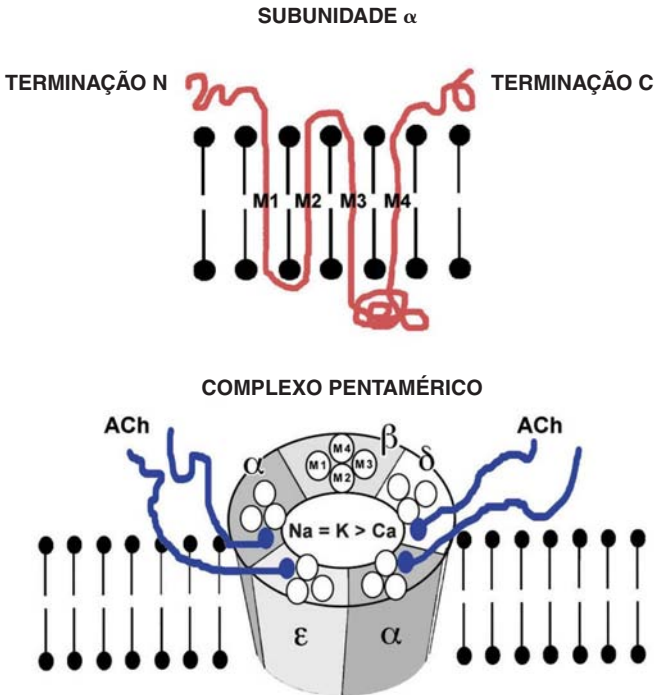


FIGURA 11-4 A composição da subunidade do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) na superfície da placa terminal de um músculo de mamífero adulto. O AChR adulto é uma proteína intrínseca da membrana com cinco subunidades distintas ($\alpha 2\beta\delta\epsilon$). Cada subunidade contém quatro domínios helicoidais rotulados M1 a M4. O domínio M2 forma o poro do canal. O painel superior mostra uma única subunidade com seus terminais N e C na superfície extracelular da bicamada lipídica da membrana. Entre os terminais N e C, a subunidade forma quatro hélices (M1, M2, M3 e M4), que abrangem a bicamada da membrana. O painel inferior mostra a estrutura pentamérica da nAChR de um músculo de mamífero adulto. Os terminais N das duas subunidades colaboram para formar dois bolsos de ligação distintos para a acetilcolina. Esses bolsos ocorrem na e junto à interface da subunidade. A membrana M2 abrange o domínio de cada subunidade e delimita o canal iônico. O canal iônico de dupla ligação tem uma permeabilidade igual para o Na^+ e K^+ ; o Ca^{2+} contribui com aproximadamente 2,5% para a permeabilidade total. (De Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al. *Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist*. *Anesthesiology*. 2002;96:202-231.)

V. Transmissão neuromuscular e acoplamento excitação-contração

- A. **Nervo motor.** A despolarização do nervo motor abrirá os canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes que desencadeiam a mobilização das VSs, bem como os mecanismos na terminação nervosa para a liberação da ACh.
- B. **Músculo**
1. A ACh liga-se a subunidades α de nAChRs, causando um desvio de conformação nas subunidades. Quando os canais abrem, os íons sódio fluem para baixo no seu gradiente químico e despolarizam a membrana da célula muscular junto à JNM enquanto o potássio sai simultaneamente.
 2. Essa despolarização ativa os canais de sódio voltagem-dependentes, que medeiam o início e a propagação dos potenciais de ação, levando a um movimento ascendente do potencial de ação.
- C. **Fluxo sanguíneo.** O fluxo sanguíneo do músculo esquelético pode aumentar em mais de 20 vezes (um aumento maior do que em qualquer outro tecido corporal) durante o exercício extenuante. O aumento de débito cardíaco (DC) que ocorre durante exercícios resulta principalmente da vasodilatação local em músculos esqueléticos ativos e subsequente retorno venoso para o coração. Dentre os anestésicos inalatórios, o isoflurano é um vasodilatador potente, produzindo aumentos acentuados no fluxo sanguíneo de músculos esqueléticos.
- D. O **músculo liso** se distingue anatomicamente do músculo esquelético e cardíaco.
1. A contração do músculo liso é controlada quase exclusivamente por sinais nervosos, e contrações espontâneas ocorrem raramente (músculos ciliares do olho, íris e músculos lisos de muitos dos grandes vasos sanguíneos).
 2. As células do músculo liso não apresentam túbulos-T que fornecem ligações elétricas com o retículo sarcoplásmico. Os canais de cálcio no retículo sarcoplásmico de músculos lisos incluem receptores rianodina e canais de cálcio dependentes de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3).
 3. O músculo liso visceral caracteriza-se por membranas celulares que fazem contato com membranas celulares adjacentes, formando um sincício funcional que frequentemente é submetido a contrações espontâneas como uma unidade isolada na ausência de estimulação nervosa (o movimento peristáltico em locais como ductos biliares, ureteres e trato gastrointestinal [TGI]).
 4. Além da estimulação na ausência de inervação extrínseca, os músculos lisos são únicos em sua sensibilidade a hormônios ou fatores tissulares locais (espasmos de músculos lisos podem

persistir por horas em resposta à norepinefrina ou hormônio antidiurético [ADH], e fatores locais, como falta de oxigênio ou acúmulo de íons hidrogênio, causam vasodilatação).

E. **Mecanismo de contração**

1. Os músculos lisos contêm actina e miosina, mas, diferente dos músculos esqueléticos, não contêm troponina.
2. A maior parte do cálcio que causa a contração dos músculos lisos entra a partir do líquido extracelular no momento do potencial de ação (o tempo necessário para sua difusão é de 200-300 ms).
 - a. A bomba do íon cálcio é lenta em comparação à bomba do retículo sarcoplásmico nos músculos esqueléticos.
 - b. Como resultado, a duração da contração do músculo liso é em segundos, em vez de em milissegundos, sendo esta última uma característica dos músculos esqueléticos.
3. Os músculos lisos, diferentemente dos músculos esqueléticos, não atrofiam quando denervados, mas se tornam hiperresponsivos ao neurotransmissor normal. A hipersensibilidade de denervação é um fenômeno geral que se deve, em grande parte, à síntese ou ativação de mais receptores.
4. Uma JNM similar àquela presente em músculos esqueléticos não ocorre nos músculos lisos. Em vez disso, as fibras nervosas ramificam difusamente no topo de uma lâmina de músculo liso sem fazer contato real (essas fibras nervosas secretam seu próprio neurotransmissor para dentro do espaço de líquido intersticial).
 - a. Dois neurotransmissores diferentes são secretados pelos nervos do sistema nervoso autônomo (SNA), que inerva os músculos lisos: a ACh e a norepinefrina.
 - b. A ACh é um neurotransmissor excitatório para músculos lisos em alguns sítios e funciona como um neurotransmissor inibitório em outros sítios.
 - c. A norepinefrina exerce o efeito inverso da ACh.
5. O **músculo uterino liso** caracteriza-se por um alto grau de atividade elétrica espontânea e contrátil (diferentemente do coração, não existe um marca-passo, e o processo de contração se dissemina de uma célula para outra a uma taxa de 1-3 cm/s).

Fármacos bloqueadores neuromusculares e agentes de reversão

I. Introdução. Os bloqueadores neuromusculares são classificados como (a) bloqueadores neuromusculares adespolarizantes ou (b) bloqueadores neuromusculares despolarizantes (succinilcolina).

- A. Os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes competem com a acetilcolina (ACh) pelos sítios de ligação ativos no receptor nicotínico pós-sináptico da acetilcolina (nAChR) e também são denominados *antagonistas competitivos*.
- B. Os bloqueadores neuromusculares despolarizantes atuam como agonistas (sua estrutura é semelhante à ACh) nos nAChR pós-sinápticos e causam despolarização prolongada da membrana, resultando em bloqueio neuromuscular.

II. Princípios de ação dos bloqueadores neuromusculares na junção neuromuscular

- A. A ligação de uma única molécula de um bloqueador neuromuscular adespolarizante (um antagonista competitivo) a uma subunidade é suficiente para produzir bloqueio neuromuscular. Bloqueadores neuromusculares despolarizantes, como a succinilcolina, produzem despolarização prolongada da região da placa terminal, resultando em uma falha da geração do potencial de ação decorrente da hiperpolarização da membrana, dando início ao bloqueio.
- B. Duas enzimas hidrolisam os ésteres da colina: acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase.
 - 1. A AChE (também conhecida como colinesterase “verdadeira”) está presente na junção neuromuscular (JNM) e é responsável pela hidrólise rápida da ACh liberada em ácido acético e colina.
 - 2. A butirilcolinesterase (também conhecida como colinesterase plasmática ou pseudocolinesterase) é sintetizada no fígado. A butirilcolinesterase catalisa a hidrólise da succinilcolina, que ocorre principalmente no plasma.

III. Estrutura de fármacos bloqueadores neuromusculares

- A. Todos os bloqueadores neuromusculares, sendo compostos quaternários de amônia, são estruturalmente relacionados com a ACh.
- B. A maioria dos fármacos bloqueadores neuromusculares atualmente disponíveis para o uso clínico são alcaloides sintéticos.

IV. Características do bloqueio neuromuscular adespolarizante e despolarizante. Durante o bloqueio neuromuscular completo, nenhuma resposta pode ser provocada por qualquer padrão de estimulação de nervo único – estímulo de contração único, sequência de quatro estímulos (*train-of-four*, ou TOF, quatro estímulos liberados a cada 0,5 segundos), ou um estímulo tetânico. No entanto, durante o bloqueio neuromuscular parcial, o padrão da resposta muscular varia com o tipo de bloqueador neuromuscular administrado e o grau do bloqueio.

- A. O bloqueio neuromuscular adespolarizante caracteriza-se por (a) redução da tensão de contração, (b) embotamento durante estimulação repetitiva (TOF ou tetânico) e (c) potenciação pós-tetânica (Fig. 12-1).

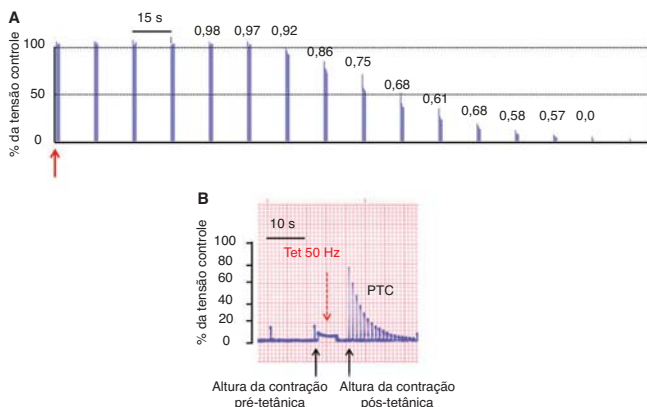


FIGURA 12-1 Registro aceleromiográfico durante a evolução de bloqueio neuromuscular induzido por um agente adespolarizante. **A.** O embotamento TOF, é observado durante o início do bloqueio. A *seta* indica o tempo de administração de uma dose $2 \times \text{ED}_{95}$ do fármaco neuromuscular adespolarizante. Os valores que correspondem a cada registro TOF é a razão de TOF. **B.** O registro mecanomiográfico durante a recuperação parcial de um bloqueio adespolarizante. O embotamento tetânico e a potenciação pós-tetânica estão presentes após a aliciação de um estímulo de 5 segundos, 50 Hz tetânico (Tet) (Tet 50 Hz).

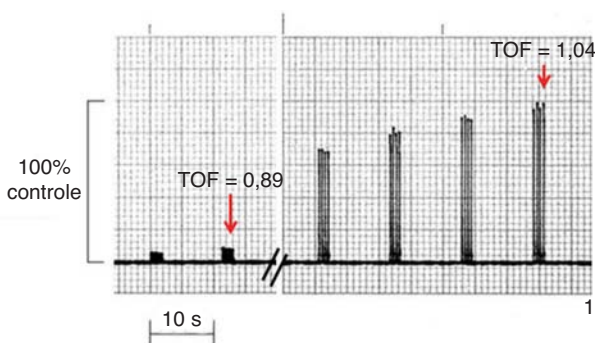


FIGURA 12-2 Registro mecanomiográfico durante a recuperação de 1,0 mg/kg de succinilcolina. Note que não existe embotamento significativo na resposta TOF (sequência de quatro estímulos) durante a recuperação. Com uma recuperação de 8% de T1 (a primeira contração em TOF), a razão TOF foi de 0,89; com uma recuperação de 96% de T1, a razão TOF foi de 1,04.

- B. O **bloqueio neuromuscular despolarizante** (também denominado bloqueio *fase I*) muitas vezes é precedido por fasciculação muscular. Durante o bloqueio neuromuscular parcial, o bloqueio despolarizante caracteriza-se por (a) diminuição da tensão de contração, (b) ausência de embotamento durante a estimulação repetitiva (tetânica ou TOF) e (c) sem potenciação pós-tetânica (Fig. 12-2).

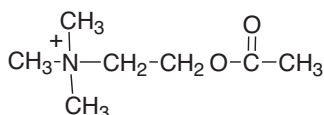
V. Farmacologia da succinilcolina

A. Relações de estrutura-atividade para a succinilcolina

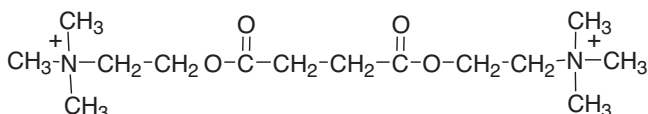
1. A succinilcolina é uma molécula flexível, longa e fina composta de duas moléculas de ACh ligadas através de grupos metil acetato (Fig. 12-3).
2. Assim como a ACh, a succinilcolina estimula os receptores colinérgicos na JNM e nos sítios nicotínicos (gangliônicos) e muscarínicos autônomos, causando a abertura do canal iônico no receptor de ACh.

B. Farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenômica da succinilcolina

1. A succinilcolina tem meia-vida de eliminação de 47 segundos (95% de intervalo de confiança de 24-70 segundos), e a dose de succinilcolina que causa uma média de 95% de supressão da contração muscular-padrão (ED_{95}) é de aproximadamente 0,3 mg/kg.
2. A dose usual de succinilcolina necessária para a intubação traqueal em adultos é de 1,0 mg/kg (resultando em supressão



Acetilcolina



Succinilcolina

FIGURA 12-3 Relação estrutural da succinilcolina, um agente bloqueador neuromuscular, à acetilcolina. A succinilcolina consiste em duas moléculas acetilcolinas ligadas por meio de grupos metil acetato. Tal como a acetilcolina, a succinilcolina estimula os receptores nicotínicos na junção neuromuscular.

completa da resposta à estimulação neuromuscular em aproximadamente 60 segundos).

3. Em pacientes com atividade genotipicamente normal da butirilcolinesterase, o tempo de recuperação de 90% da força após a administração de 1 mg/kg de succinilcolina varia de 9 a 13 minutos.
4. A curta duração de ação da succinilcolina deve-se à sua hidrólise rápida pela butirilcolinesterase (colinesterase plasmática) em succinilcolina e colina.
 - a. Existe pouca ou nenhuma butirilcolinesterase na JNM.
 - b. A butirilcolinesterase influencia o início e a duração da ação da succinilcolina, controlando a taxa de hidrólização do fármaco no plasma antes que ele chegue à JNM e após deixá-la.

C. Fatores que afetam a atividade da butirilcolinesterase

1. A butirilcolinesterase é sintetizada no fígado e encontrada no plasma.
2. A butirilcolinesterase é responsável pelo metabolismo de succinilcolina, mivacúrio, procaína, cloroprocaína, tetracaína, cocaína e heroína. O bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina ou mivacúrio é prolongado quando existe uma redução significativa na concentração ou atividade da butirilcolinesterase.

3. A neostigmina (e, em menor grau, o edrofônio) causa uma redução profunda da atividade da butirilcolinesterase. Mesmo após 30 minutos da administração de neostigmina, a atividade da butirilcolinesterase permanece em torno de 50% dos valores de controle.

D. Variantes genéticas da butirilcolinesterase

1. O bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina, ou mivacúrio, pode ser prolongado significativamente se o paciente for portador de uma variante genética anormal da butirilcolinesterase.
2. O número de dibucaína reflete a qualidade da enzima colinesterase (capacidade de hidrolisar a succinilcolina), e não a quantidade da enzima que circula no plasma.
 - a. No caso de genótipo normal de butirilcolinesterase ($E_1^u E_1^u$), o número de dibucaína é 70 ou mais, ao passo que em indivíduos homozigotos para o gene atípico ($E_1^a E_1^a$) (frequência na população geral de 1-3.500), o número de dibucaína é inferior a 30.
 - b. Em indivíduos com a variante heterozigota atípica ($E_1^u E_1^a$) (frequência na população geral de 1 em 480), o número de dibucaína situa-se na variação de 40 a 60.
 - c. Em indivíduos com o genótipo homozigoto atípico ($E_1^a E_1^a$), o bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina ou mivacúrio é prolongado de 4 a 8 horas, e em indivíduos com o genótipo heterozigoto atípico ($E_1^u E_1^a$), o período de bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina ou mivacúrio é de cerca 1,5 a 2 vezes o período observado em indivíduos com o genótipo usual ($E_1^u E_1^u$).
3. O bloqueio fase II pode ocorrer após a administração prolongada ou repetida de succinilcolina e tem características similares as dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (edrofônio ou neostigmina não resultam consistentemente em antagonismo adequado do bloqueio neuromuscular). A alternativa é manter o paciente adequadamente sedado, mantendo a ventilação artificial até que a relação TOF tenha recuperação de 0,9 ou mais.

E. Efeitos colaterais da succinilcolina

1. Efeitos cardiovasculares

- a. Bradicardia sinusal, ritmo juncional e mesmo parada cardíaca podem seguir a administração da succinilcolina. As arritmias cardíacas têm maior probabilidade de ocorrer quando é administrada uma segunda dose de succinilcolina aproximadamente 5 minutos após a primeira dose. A atropina é eficaz no tratamento ou prevenção da bradicardia.

- b. Em contraste com as ações nos receptores colinérgicos muscarínicos cardíacos, os efeitos da succinilcolina nos gânglios do sistema nervoso autônomo (SNA) podem produzir estimulação gangliônica e aumentos associados na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial sistêmica.

2. Hipercalemia

- a. A administração de succinilcolina está associada com um aumento aproximado de 0,5 mEq/dL na concentração de potássio plasmático em indivíduos saudáveis, que é bem tolerada e geralmente não causa arritmias. (Os pacientes com insuficiência renal não são mais suscetíveis a uma resposta hipercalemica exagerada.)
- b. A succinilcolina tem sido associada com hipercalemia grave em pacientes com condições associadas ao aumento de receptores extrajuncionais da acetilcolina (*upregulation*) (p. ex., hemiplegia ou paraplegia, distrofias musculares, síndrome de Guillain-Barré e queimaduras).

3. Aumento da pressão intraocular

- a. A succinilcolina, em geral, causa aumento na pressão intraocular (com pico de 2 a 4 minutos após a administração e retorno ao normal em 6 minutos).
- b. O uso de succinilcolina não é amplamente aceito em lesões oculares abertas (quando a câmara anterior é aberta), embora ela não tenha demonstrado causar eventos adversos.

4. Pressão intragástrica aumentada.

A administração da succinilcolina não predispõe à regurgitação em pacientes com um esfíncter esofágico inferior (EEI) intacto, porque o aumento na pressão intragástrica não excede a “barreira de pressão” entre o esôfago e o estômago.

5. Pressão intracraniana aumentada.

O potencial da succinilcolina em aumentar a pressão intracraniana (PIC) pode ser atenuado ou prevenido por meio de um tratamento prévio com bloqueador neuromuscular adespolarizante.

6. Mialgias

- a. A dor muscular esquelética pós-operatória, que é particularmente proeminente nos músculos esqueléticos do pescoço, da região lombar e do abdome, pode ocorrer após a administração de succinilcolina, especialmente em adultos jovens submetidos a procedimentos cirúrgicos menores, que permitem a deambulação precoce. A mialgia localizada nos músculos do pescoço pode ser percebida como faringite (“dor de garganta”) pelo paciente e atribuída à intubação traqueal pelo anestesista.

- b. A dor muscular ocorre mais frequentemente em pacientes submetidos à cirurgia ambulatorial (em especial, em mulheres) do que em pacientes acamados.
 - c. A mialgia é mais bem prevenida com o uso de relaxantes musculares, lidocaína ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). No entanto, as mialgias em pacientes cirúrgicos ambulatoriais ocorrem mesmo na ausência de succinilcolina.
7. **Espasmo do masseter.** Um aumento no tônus do músculo masseter pode ser um indicador precoce de hipertermia maligna, mas não está consistentemente associado à hipertermia maligna.

VI. Farmacologia dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (Tabelas 12-1-12-3)

A. Compostos benzilisoquinolinas

1. O **atracúrio** sofre degradação espontânea em temperatura e pH fisiológicos pela eliminação de Hoffmann (um processo químico), formando laudanosina (um estimulante do sistema nervoso central [SNC]) e um acrilato monoquaternário como metabólitos. O atracúrio também pode passar por hidrólise de éster. Não existem evidências de que a administração prolongada de atracúrio na sala de cirurgia ou na unidade de terapia intensiva (UTI) a pacientes com função renal normal ou diminuída resulte em concentrações de laudanosina capazes de produzir convulsões.

TABELA 12-1

Classificação de novos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes de acordo com a duração da ação (tempo para T1 = 25% de controle) após a administração de 2 x ED₉₅^a

	Duração da ação		
	Longa (> 50 min)	Intermediária (20-50 min)	Curta (10-20 min)
Compostos esteroides	Pancurônio	Vecurônio Rocurônio	—
Compostos benzilisoquinolina	Tubocurarina	Atracúrio Cisatracúrio	Mivacúrio

ED₉₅ é a dose que resulta em 95% de depressão da contração muscular-padrão.

^aA maioria dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes são compostos biquaternários de amônia. Tubocurarina, vecurônio e rocurônio são compostos monoquaternários.

TABELA 12-2

Relações de dose-resposta e parâmetros farmacodinâmicos para fármacos bloqueadores musculares adespolarizantes em humanos^a

	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₉₅ (mg/kg)	CE ₅₀ (ng/mL)	K _{e0} (min ⁻¹)	Dose de intubação (mg/kg)	Bloqueio máximo (%)	Tempo máximo de bloqueio (min)	Duração clínica da resposta ^b (min)
Longa ação								
<i>d</i> -tubocurarina	0,23	0,48	370	0,13	0,6	97	5,7	81
Pancurônio	0,036	0,067	88	—	0,08	100	2,9	86
Ação intermediária								
Rocurônio	0,147	0,305	3.510	0,405	0,6	100	1,7	36
Vecurônio	0,027	0,043	92	0,17	0,1	100	2,4	44
Atracúrio	0,12	0,21	449	0,13	0,5	100	3,2	46
Cisatrácúrio	0,026	0,04	126-158	0,07-0,09	0,1	100	5,2	45
Ação curta								
Mivacúrio	0,039	0,067	79,9	0,18	0,15	100	3,3	16,8

ED₅₀ e ED₉₅ são as doses de cada fármaco que produzem, respectivamente, uma redução de 50 e 95% na força de contração ou amplitude no eletromiograma do músculo adutor do polegar após estimulação do nervo ulnar.

CE₅₀ é a concentração de cada fármaco na junção neuromuscular que produz uma redução na força de contração ou amplitude no eletromiograma do músculo adutor do polegar após estimulação do nervo ulnar.

K_{e0} é a taxa constante de equilíbrio do fármaco entre o plasma e a junção neuromuscular.

^aDerivado usando o modelo farmacocinético/farmacodinâmico simultâneo.

^bTempo de injeção da dose de intubação para recuperação da contração em 25% do controle.

TABELA 12-3

Parâmetros farmacocinéticos de fármacos bloqueadores neuromusculares

	Depuração plasmática (mL/kg/min)	Vd (mL/kg)	Meia-vida de eliminação (min)
Ação curta			
Isômeros mivacúrio			
Cis-trans	106	278	2,0
Trans-trans	57	211	2,3
Cis-cis	3,8	227	68
Ação intermediária			
Atracúrio	6,1	182	21
	10,9	280	17,3
Cisatrácúrio	5,2	31	—
Vecurônio	3,0	194	78
	5,3	199	53
Rocurônio	2,9	207	71
Longa ação			
d-tubocurarina	2,4	250	84
Pancurônio	1,7	261	132

Vd, volume de distribuição.

2. O **cisatracúrio** é metabolizado por eliminação de Hoffmann em laudanosina e um metabólito álcool monoquaternário, mas não há hidrólise de éster da molécula que lhe deu origem.
 - a. Como o cisatracúrio é aproximadamente 4 a 5 vezes mais potente do que o atracúrio, a produção de laudanosina é cerca de cinco vezes menor, e o acúmulo desse metabólito não parece ter qualquer consequência na prática clínica.
 - b. Diferente do atracúrio, o cisatracúrio na variação da dose clínica não causa liberação de histamina.
3. O **mivacúrio** é o único bloqueador neuromuscular de ação curta disponível na União Europeia, mas seu uso nos Estados Unidos foi interrompido.

B. Compostos esteroides (Fig. 12-4)

1. O **pancurônio** é um potente fármaco bloqueador neuromuscular de ação prolongada, com propriedades vagolíticas e inibidoras da butirilcolinesterase. Cerca de 40 a 60% do pancurônio é depurado pelo rim, 11% é excretado na bile e 15 a 20% é metabolizado no fígado. O acúmulo do metabólito 3-OH é responsável pelo prolongamento da duração do bloqueio induzido pelo pancurônio.

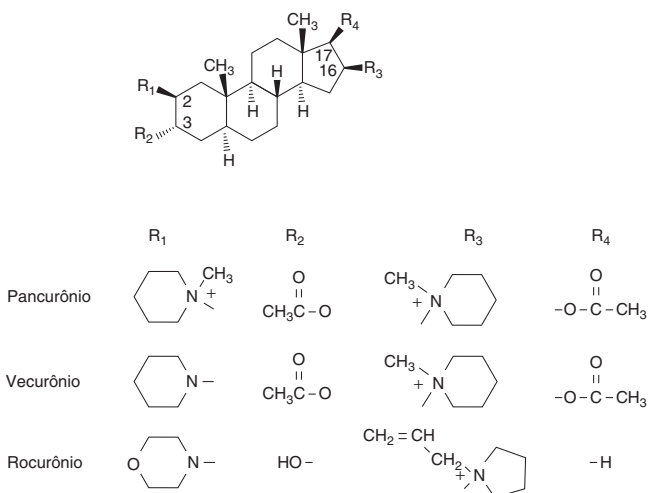


FIGURA 12-4 Estruturas químicas dos bloqueadores neuromusculares esteroides pancurônio, vecurônio e rocurônio.

2. O **vecurônio** é o pancurônio sem o grupo de quaternização metil na substituição 2-piperidino (ver Fig. 12-4). A pequena diferença molecular entre o vecurônio e o pancurônio significa que o vecurônio se caracteriza por uma leve redução na potência e perda virtual das propriedades vagolíticas do pancurônio.
 - a. O fígado é o principal órgão de eliminação do vecurônio; a excreção renal é responsável pela excreção de aproximadamente 30% da dose administrada; aproximadamente 30 a 40% do vecurônio é depurado na bile como composto precursor.
 - b. A duração do bloqueio neuromuscular induzido pelo vecurônio depende primariamente da função hepática (desacetilação) e, em menor extensão, da função renal. O metabólito 3-OH tem 80% da potência de bloqueio neuromuscular do vecurônio (esse metabólito pode contribuir com o bloqueio neuromuscular prolongado).
3. O **rocurônio** é um bloqueador neuromuscular de ação intermediária com um início de ação mais rápido do que o pancurônio ou o vecurônio (ver Fig. 12-4).
 - a. O rocurônio é cerca de seis vezes menos potente do que o vecurônio.
 - b. O rocurônio é primariamente eliminado pelo fígado e excretado na bile.

VII. Potência dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. A potência dos bloqueadores adespolarizantes pode ser expressa como a dose do fármaco necessária pra produzir um efeito – por exemplo, 50 ou 95% de depressão da contração muscular-padrão (ED_{50} e ED_{95} , respectivamente) (ver Tabela 12-2). Foi sugerido que o valor ED_{50} deve ser empregado, em vez do valor ED_{95} , quando se compara a potência dos bloqueadores neuromusculares.

A. Fatores que aumentam a potência de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes

1. Os anestésicos inalatórios potencializam o efeito bloqueador neuromuscular de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (resultando, principalmente, em redução na dosagem necessária e prolongamento da duração da ação).
 - a. A magnitude dessa potencialização depende de vários fatores, incluindo a duração da anestesia inalatória, do anestésico inalatório específico usado e da concentração do agente inalatório usado.
 - b. A ordem de classificação da potencialização é desflurano > sevoflurano > isoflurano > halotano > óxido nítrico-barbitúrico-opioide ou anestesia com propofol.

2. Alguns antibióticos potencializam o bloqueio neuromuscular.
 - a. Os antibióticos aminoglicosídeos, as polimixinas, a lincomicina e a clindamicina inibem primariamente a liberação pré-juncional da ACh e também deprimem a sensibilidade pós-juncional do nAChR à ACh.
 - b. As tetraciclinas exibem apenas atividade pós-juncional.
 3. A hipotermia ou o sulfato de magnésio potencializam o bloqueio neuromuscular induzido pelos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes.
 4. Alguns anestésicos locais administrados em altas doses potencializam o bloqueio neuromuscular (com doses menores, não ocorre potencialização clinicamente significativa).
 5. Fármacos antiarrítmicos (quinidina) potencializam o bloqueio neuromuscular.
- B. Fatores que reduzem a potência de bloqueadores neuromusculares adespolarizantes.** A resistência dos bloqueadores musculares adespolarizantes foi demonstrada em pacientes recebendo tratamento anticonvulsivante crônico (e foi atribuída à depuração aumentada, maior ligação dos bloqueadores neuromusculares a glicoproteínas α_1 -ácidas e/ou aumento dos receptores neuromusculares da ACh) (*upregulation*).
- C. Efeito da potência do fármaco sobre a velocidade de início da ação**
1. A velocidade de início da ação é inversamente proporcional à potência dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (a baixa potência é preditiva de um início rápido, ao passo que a alta potência é preditiva de um início lento).
 2. A influência da potência sobre a velocidade do início de ação é explicada pelo fato de que, para uma dose equipotente (uma dose que resulta em 50% de ocupação do receptor), um fármaco de baixa potência (tal como o rocurônio) pode ter um número maior de moléculas do que um fármaco de alta potência.
 3. O conceito de “difusão tamponada” explica a lenta recuperação dos bloqueadores neuromusculares de longa ação (a difusão de um bloqueador neuromuscular da JNM é impedida, porque ele se liga a receptores de alta densidade dentro de um espaço restrito representado pela JNM).

VIII. Efeitos adversos dos bloqueadores neuromusculares. Os agentes bloqueadores neuromusculares parecem desempenhar um papel importante nas reações adversas que ocorrem durante a anestesia.

A. Efeitos autonômicos

1. Os agentes bloqueadores neuromusculares interagem com os receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos no sistema

nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP) e nos receptores nicotínicos da JNM.

2. O pancrurônio tem um efeito vagolítico direto e pode bloquear os receptores muscarínicos em terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares, resultando na inibição de um mecanismo de retroalimentação negativo por meio do qual a liberação excessiva de catecolamina é modulada ou impedida.
- B. A **liberação de histamina** pelos compostos benzilisoquinolina pode causar rubor cutâneo, reduções na pressão sanguínea e na resistência vascular sistêmica (RVS), bem como aumentos na frequência de pulso (fármacos bloqueadores neuromusculares esteroides não estão associados com liberação de histamina em doses clínicas usuais).

C. **Reações alérgicas**

1. Estima-se que reações anafiláticas com ameaça à vida (imunomediadas) ou reações anafilactoides durante a anestesia ocorram em 1 em 1.000 a 1 em 25.000 administrações (mais frequentes do que reações alérgicas ao látex ou antibióticos) e estão associadas com uma taxa de mortalidade de cerca de 5%.
2. Atualmente não existem normas sobre quais testes diagnósticos devam ser realizados (teste cutâneo, teste intradérmico ou teste de imunoglobulina E [IgE]) para identificar pacientes de risco.
3. O tratamento das reações anafiláticas inclui a administração imediata de oxigênio (100%) e epinefrina intravenosa (IV) (10-20 µg/kg). A intubação traqueal precoce com um tubo endotraqueal com balonete deve ser considerada em pacientes que desenvolvem angioedema rapidamente. Líquidos (soluções cristaloides e/ou coloides) devem ser administrados concomitantemente. O uso de anti-histamínicos e/ou esteroides é controverso.

IX. Fármacos para a reversão do bloqueio neuromuscular

- A. **Acetilcolinesterase na junção neuromuscular.** Na JNM, a AChE é a enzima responsável pela hidrólise rápida da ACh liberada.
- B. **Mecanismos de ação dos inibidores da acetilcolinesterase**
1. A recuperação do relaxamento muscular induzido por bloqueadores neuromusculares adespolarizantes depende, em última análise, da eliminação do bloqueador neuromuscular do organismo.
 2. Os inibidores da AChE (neostigmina, edrofônio e, menos comumente, piridostigmina) são usados clinicamente para antagonizar os efeitos residuais dos bloqueadores neuromusculares

e para acelerar a recuperação do bloqueio neuromuscular adespolarizante.

- a. Em termos práticos, a profundidade máxima do bloqueio que pode ser antagonizada corresponde aproximadamente ao reaparecimento da quarta resposta à estimulação TOF.
 - b. Em decorrência do efeito de saturação, as AChE não conseguem antagonizar eficazmente níveis profundos ou intensos de bloqueio neuromuscular (a administração de neostigmina adicional nesse ponto pode piorar a recuperação neuromuscular).
3. O antagonismo do bloqueio neuromuscular adespolarizante pelos inibidores da AChE depende primariamente de cinco fatores: (a) da profundidade do bloqueio quando é tentada uma reversão, (b) da AChE escolhida, (c) da dose administrada, (d) da taxa de saída espontânea do plasma do bloqueador neuromuscular e (e) da escolha e profundidade dos agentes anestésicos administrados.

C. Farmacologia clínica

1. **Farmacocinética dos inibidores da acetilcolinesterase.** A insuficiência renal reduz a depuração plasmática da neostigmina, da piridostigmina e do edrofônio tanto quanto, se não mais, do que a dos bloqueadores neuromusculares de ação prolongada.
2. **Efeitos colaterais dos inibidores da acetilcolinesterase.** A inibição da AChE não aumenta apenas a concentração da ACh na JNM (local nicotínico), mas também em todas as demais sinapses que usam a ACh como transmissor.
 - a. **Efeitos colaterais cardiovasculares.** Como são desejados apenas os efeitos nicotínicos dos inibidores da AChE, os efeitos muscarínicos devem ser bloqueados através da atropina ou glicopirrolato (para minimizar os efeitos colaterais cardiovasculares muscarínicos dos inibidores da AChE, um agente anticolinérgico deve ser administrado junto com o inibidor da AChE). A atropina (7-10 $\mu\text{g/kg}$) corresponde ao início de ação e perfil farmacodinâmico do edrofônio de ação rápida (0,5-1,0 mg/kg) e o glicopirrolato (7-15 $\mu\text{g/kg}$) corresponde à neostigmina de ação mais lenta (40-70 $\mu\text{g/kg}$) e piridostigmina.
 - b. **Efeitos colaterais pulmonares e do aparelho digestório.** A administração de inibidores da AChE está associada à broncoconstrição, aumento da resistência de via aérea, aumento da salivação e aumento da motilidade intestinal (efeitos muscarínicos). Os anticolinérgicos tendem a redu-

zir esse efeito. A neostigmina foi descrita como substância com propriedades antieméticas e sem efeito sobre a incidência de náusea e vômitos pós-operatórios.

X. A monitorização da função neuromuscular após a administração de um fármaco bloqueador neuromuscular permite a administração segura desses agentes com uma dosagem apropriada, assegurando que o paciente se recupere adequadamente dos efeitos residuais do bloqueador neuromuscular.

- A. Mais comumente, é monitorada a contração do músculo adutor do polegar associada com a estimulação do nervo ulnar no punho ou cotovelo.
- B. Os critérios de extubação traqueal à beira do leito (como a elevação da cabeça durante 5 segundos, ou a capacidade de gerar uma força inspiratória de pico negativo de -25 a -30 cmH₂O) são indicadores pouco sensíveis da recuperação neuromuscular adequada. A avaliação subjetiva (visual ou tátil) da resposta muscular evocada à estimulação TOF é extremamente imprecisa.
- C. A profundidade do bloqueio durante a sua manutenção e recuperação deve ser monitorada com estímulos TOF repetidos.
 - 1. Após a administração de um agente bloqueador neuromuscular adespolarizante, é fundamental assegurar o retorno adequado da função neuromuscular normal a uma razão TOF $\geq 0,9$.
 - 2. O uso de um monitor neuromuscular objetivo pode diminuir a incidência de bloqueio neuromuscular residual pós-operatório.
 - a. Embora uma monitorização quantitativa da função neuromuscular seja recomendada, muitos anestésicos são administrados sem essa monitoração.
 - b. O uso intraoperatório apropriado de um estimulador nervoso convencional pode diminuir (mas não eliminar) a incidência de bloqueio neuromuscular pós-operatório residual.

XI. Limitações dos inibidores da acetilcolinesterase. A morbidade pós-anestésica na forma de reversão incompleta e fraqueza pós-operatória residual é uma ocorrência frequente.

XII. Sugamadex: um novo agente de ligação relaxante seletivo

- A. **Química.** O sugamadex é uma γ -ciclodextrina modificada (Fig. 12-5). Suas estruturas tridimensionais, que se assemelham a um cone oco ou uma rosquinha, apresentam uma cavidade que retém o fármaco dentro da cavidade ciclodextrina (o buraco da rosca), resultando na formação de um complexo hóspede-hospedeiro hidrossolúvel.

B. O sugamadex exerce seu efeito por meio da formação de complexos muito firmes a uma proporção de 1:1 com bloqueadores neuromusculares esteroides (rocurônio > vecurônio >> pancurônio).

1. O sugamadex é o primeiro agente de ligação relaxante seletivo (não exerce efeito sobre as AChEs ou qualquer outro sistema receptor no organismo, eliminando, assim, a necessidade de fármacos anticolinérgicos e seus efeitos adversos indesejáveis).
2. O único mecanismo de reversão por encapsulamento independente da profundidade do bloqueio neuromuscular; assim, a reversão pode ser feita mesmo durante um bloqueio neuromuscular profundo.

C. **Farmacocinética e metabolismo**

1. Sugamadex é biologicamente inativo e não se liga a proteínas plasmáticas.
2. Aproximadamente 75% da dose é eliminada pela urina. A excreção renal do rocurônio é aumentada em mais de 100% após a administração de 4 a 8 mg/kg de sugamadex.
3. O metabolismo de sugamadex é, no máximo, muito limitado, e o fármaco é predominantemente eliminado pelos rins de forma inalterada (deve ser evitado em pacientes com uma eliminação de creatinina $[Cr] < 30$ mL por minuto).

D. **Farmacodinâmica**

1. O sugamadex, utilizado em doses adequadas, é capaz de reverter qualquer grau de bloqueio neuromuscular (profundo ou superficial) induzido pelo rocurônio ou vecurônio em uma razão TOF $\geq 0,9$ em 3 minutos (em estudos humanos, não foi relatada recurarização).

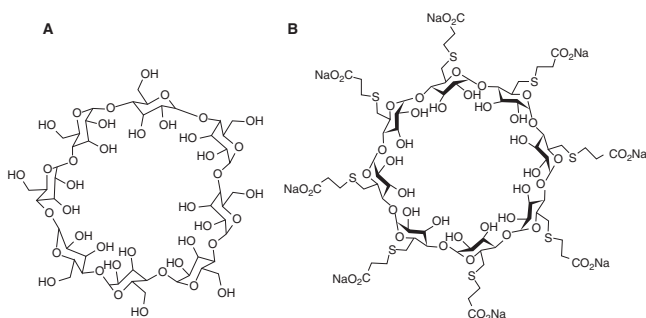


FIGURA 12-5 γ -ciclodextrina (A) e sugamadex (γ -ciclodextrina modificada) (B).

2. Em bloqueios profundos induzidos por rocurônio ou vecurônio, doses elevadas de sugamadex (8-16 mg/kg) são necessárias para uma recuperação adequada e rápida.
 3. O sugamadex é ineficaz contra succinilcolina e bloqueadores neuromusculares benzilisoquinolina, como mivacúrio, atracúrio e cisatracúrio, pois não consegue formar complexos de inclusão com esses fármacos.
- E. **Segurança e tolerabilidade.** A Food and Drug Administration (FDA) expressou sua preocupação em relação à segurança do sugamadex, citando sua possível associação com reações alérgicas e hemorragias, e o sugamadex não foi aprovado para uso clínico nos Estados Unidos*. Mais de 5 milhões de doses de sugamadex foram administradas mundialmente.

* N. de R.T. No Brasil, o uso do sugamadex é aprovado pela Anvisa.

Fármacos antiepilépticos e outros fármacos neurologicamente ativos

I. Fármacos antiepilépticos. Embora 10% dos indivíduos tenham relatado pelo menos uma convulsão durante a sua vida, estima-se que 1 a 2% da população mundial apresente os critérios diagnósticos para a epilepsia (Tabela 13-1). O objetivo do tratamento farmacológico para a epilepsia é o controle das convulsões com mínimos efeitos adversos relacionados à medicação (70% dos pacientes com epilepsia ficam livres de convulsões usando um único fármaco antiepilético) (Tabelas 13-2, 13-3 e 13-4).

A. Farmacocinética (ver Tabela 13-4)

1. Todos os fármacos antiepiléticos são administrados uma vez ao dia ou mais frequentemente.
2. Em decorrência de sua capacidade de induzir ou inibir o metabolismo de outros fármacos, todos os fármacos antiepiléticos (exceto a gabapentina, o levetiracetam e a vigabatrina) podem estar associados com interações farmacocinéticas de outras substâncias, nas quais as concentrações plasmáticas do fármaco e os efeitos farmacológicos resultantes de fármacos concomitantemente administrados podem ser alterados.
3. Tais interações do fármaco devem ser esperadas em todos os pacientes que recebem fármacos antiepiléticos e, subsequentemente, fármacos para outros fins.

B. Interações farmacológicas relacionadas com a ligação proteica

1. Os salicilatos que competem com os locais de ligação proteica de fármacos antiepiléticos fortemente ligados à proteínas, (fenitoína, valproato, carbamazepina) podem deslocar o fármaco ligado, levando a aumentos na concentração plasmática do fármaco antiepilético farmacologicamente ativo.
2. A hipoalbuminemia, que pode acompanhar uma doença hepática ou renal, pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas do fármaco antiepilético não ligado, resultando

TABELA13-1**Classificação das crises epilépticas**

Convulsões parciais (que iniciam focalmente)

Convulsões parciais simples (sem comprometimento da consciência)

Convulsões parciais complexas (com comprometimento da consciência)

Convulsões parciais evoluindo para crises convulsivas generalizadas secundárias

Convulsões generalizadas (convulsivas ou não convulsivas)

Convulsões tipo ausência (pequeno mal)

Convulsões mioclônicas

Convulsões clônicas

Convulsões tônicas

Convulsões tônico-clônicas

Convulsões não classificadas

Adaptada de Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med*.1996;334:168-175.

em toxicidade independente de concentrações plasmáticas terapêuticas.

C. Interações farmacológicas relacionadas com metabolismo acelerado

1. O mecanismo farmacocinético de indução enzimática dos fármacos antiepilépticos (carbamazepina, lamotrigina, oxcarbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato e primidona) podem acelerar o metabolismo do estrogênio e da progesterona e, assim, tornar os contraceptivos orais ineficazes em doses usuais.
2. Pacientes que são tratados com fármacos antiepilépticos apresentam necessidades aumentadas na dose de tiopental, propofol, midazolam, opioides e fármacos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes.

D. Princípios de dosagem

1. A dose inicial é aquela suficientemente elevada para produzir efeito clínico, mas baixa o suficiente para evitar efeitos colaterais significativos (ver Tabela 13-3).
2. Para manter as concentrações plasmáticas do fármaco, doses iguais do medicamento antiepiléptico são frequentemente administradas em intervalos equivalentes inferiores a uma meia-vida de eliminação do fármaco (ver Tabela 13-4).

E. Concentrações plasmáticas e exames laboratoriais. A fenitoína é o único agente para o qual se recomenda uma monitorização de rotina, uma vez que a cinética de saturação da dose não é linear.

TABELA 13-2

Fármacos antiepilépticos usados para o tratamento da epilepsia

Fármaco	Principal mecanismo de ação	Convulsão a ser tratada	Tipo de dosagem
Carbamazepina	Bloqueio do canal de íon sódio	Convulsões parciais	10-40 mg/kg/dia divididos em 2 a 3 doses
Etossuximida	Alteração de íon cálcio tipo T	Convulsões generalizadas	15-40 mg/kg/dia divididos em 2 a 3 doses
Felbamato	Bloqueio do canal de íon sódio Antagonismo do glutamato Bloqueio do canal de íon cálcio	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	15-45 mg/kg/dia divididos em 2 a 3 doses
Gabapentina	Desconhecido (? aumenta a liberação de GABA)	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	10-60 mg/kg/dia
Lamotrigina	Bloqueio do canal de íon sódio Bloqueio do canal de íon cálcio	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	200-500 mg/dia divididos em 2 doses
Levetiracetam	Desconhecido (? bloqueio do canal de íon cálcio e potássio)	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	1.000-3.000 mg/dia divididos em 2 doses
Oxcarbamazepina	Bloqueio do canal de íon sódio	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	900-2.400 mg/dia divididos em 2 doses
Fenobarbital	Canais de íon cloro	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	2-5 mg/kg/dia ou divididos em 2 doses

(continua)

TABELA 13-2**Fármacos antiepilépticos usados para o tratamento da epilepsia (continuação)**

Fármaco	Principal mecanismo de ação	Convulsão a ser tratada	Tipo de dosagem
Fenitoína	Bloqueio do canal de íon sódio Canais de íon cálcio Receptores NMDA	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	3-7 mg/kg/dia divididos em 3 doses
Primidona	Canais de íon cloro Captação de GABA	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	500-1.500 mg/dia divididos em 2 ou 3 doses
Tiagabina	Aumento da atividade GABA Inibição da anidrase carbônica	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	32-56 mg/kg/dia divididos em 2 a 4 doses
Topiramato	Bloqueio do canal de íon sódio Aumento da atividade GABA Antagonismo de glutamato Bloqueio do canal de íon cálcio	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	500-3.000 mg/dia divididos em 2 a 4 doses
Valproato	Bloqueio do canal de íon sódio Canais de íon cálcio	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	500-3.000 mg/dia divididos em 2 a 4 doses
Vigabatrina	Inibição da GABA transaminase	Parciais complexas Espasmos infantis	3.000 mg/dia divididos em 2 doses
Zonisamida	Bloqueio do canal de íon sódio Bloqueio do canal de íon cálcio	Convulsões parciais Convulsões generalizadas	200-600 mg/dia divididos em 2 a 4 doses

GABA, ácido γ -aminobutírico; NMDA, N-metil-D-aspartato.

TABELA 13-3**Efeitos colaterais dos fármacos antiepilépticos**

	Relacionados à dose	Idiossincrásicos
Carbamazepina	Diplopia Vertigem Neutropenia Náusea Sonolência Hiponatremia	Agranulocitose Anemia aplástica Dermatite alérgica (erupção cutânea) Síndrome de Stevens-Johnson Efeitos hepatotóxicos Pancreatite Teratogenicidade
Etossuximida	Náusea Anorexia Vômito Agitação Cefaleia Sonolência	Agranulocitose Anemia aplástica Dermatite alérgica (erupção cutânea) Síndrome de Stevens-Johnson Síndrome semelhante ao lúpus
Clonazepam	Sedação Vertigem Hiperatividade (em crianças)	Dermatite alérgica (erupção cutânea) Trombocitopenia
Felbamato	Insônia Anorexia Náusea Cefaleia Irritabilidade	Anemia aplástica Efeitos hepatotóxicos
Gabapentina	Sedação Ataxia Vertigem Distúrbios gastrointestinais	
Lamotrigina	Tremor Vertigem Diplopia Ataxia Cefaleia Distúrbios gastrointestinais	Síndrome de Stevens-Johnson
Levetiracetam	Sedação Ansiedade Cefaleia	Dermatite alérgica (erupção cutânea)

(continua)

TABELA 13-3**Efeitos colaterais dos fármacos antiepiléticos (*continuação*)**

	Relacionados à dose	Idiossincrásicos
Oxcarbamazepina		Dermatite alérgica (erupção cutânea)
Fenobarbital	Sedação	Agranulocitose
	Depressão	Dermatite alérgica (erupção cutânea)
	Hiperatividade (em crianças)	Síndrome de Stevens-Johnson
		Alterações artríticas
		Efeitos hepatotóxicos
		Teratogenicidade
Fenitoína	Nistagmo	Agranulocitose
	Ataxia	Anemia aplástica
	Náusea e vômito	Dermatite alérgica (erupção cutânea)
	Hiperplasia gingival	Efeitos hepatotóxicos
	Depressão	Pancreatite
	Anemia megaloblástica	Acne
	Sonolência	<i>Facies</i> grosseira
		Hirsutismo
		Teratogenicidade
		Contratura de Dupuytren
Primidona	Sedação	Erupção cutânea
		Trombocitopenia
		Agranulocitose
		Síndrome semelhante ao lúpus
		Teratogenicidade
Tiagabina	Tontura	Dermatite alérgica (erupção cutânea)
	Afasia	
	Tremor	
Topiramato	Sedação	Dermatite alérgica (erupção cutânea)
	Ataxia	
	Tontura	
Ácido valproico	Tremor	Agranulocitose
	Ganho de peso	Anemia aplástica
	Dispepsia	Dermatite alérgica (erupção cutânea)
	Náusea e vômito	Síndrome de Stevens-Johnson
	Alopecia	Efeitos hepatotóxicos
	Edema periférico	Pancreatite
	Encefalopatia	
	Teratogenicidade	
	Sedação	

(continua)

TABELA 13-3**Efeitos colaterais dos fármacos antiepiléticos (continuação)**

	Relacionados à dose	Idiossincrásicos
Vigabatrina	Anemia Sedação Perda visual permanente	
Zonisamida	Teratogenicidade Sonolência Ataxia Nefrolitíase Hiperatividade (em crianças) Mania (em adultos)	Dermatite alérgica

Adaptada, em parte, de Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 1996;334:168-175; Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 1996;334:1583-1590.

II. Mecanismo da atividade convulsiva. A razão para a frequência e a sincronicidade dos disparos é um foco convulsivo geralmente desconhecido (as explicações possíveis incluem alterações bioquímicas locais, isquemia, perda de sistemas inibitórios celulares, infecções e traumatismo craniano). Uma vez iniciada, uma convulsão provavelmente é mantida pela reentrada de impulsos excitatórios em uma via de retroalimentação fechada, que pode até mesmo não incluir o foco convulsivo original.

III. Mecanismo de ação do fármaco. O mecanismo de ação de fármacos antiepiléticos não está compreendido em sua totalidade. Presume-se comumente que os fármacos antiepiléticos controlam as convulsões reduzindo a excitabilidade neuronal ou reforçando a inibição da neurotransmissão.

IV. Principais fármacos antiepiléticos (ver Tabela 13-2)

A. **Efeitos adversos colaterais.** Os fármacos antiepiléticos podem potencialmente produzir numerosos e variados efeitos adversos colaterais (ver Tabela 13-3).

B. **Epilepsia materna**

1. Convulsões durante a gravidez podem resultar em morbidade e mortalidade significativa para a mãe e o feto, tornando imperativo o controle das convulsões durante esse período

TABELA 13-4				
Farmacocinética dos medicamentos antiepilépticos				
	Concentração plasmática terapêutica (µg/mL)	Ligação proteica (%)	Meia-vida de eliminação (h)	Via de eliminação
Carbamazepina	6-12	70-80	8-24	Metabolismo hepático (metabólitos ativos)
Clonazepam	0,02-0,08	80-90	30-40	Metabolismo hepático
Diazepam		95	20-35	Metabolismo hepático (metabólitos ativos)
Etossuximida	40-100	0	20-60	Metabolismo hepático (25% excretados inalterados)
Felbamato		22-25	20-23	Excreção renal
Gabapentina	2-20	0	6	Excreção renal
Lamotrigina		54	25	Metabolismo hepático
Lorazepam		80	14	Metabolismo hepático
Oxcarbamazepina		40	8-10	Excreção renal
Fenobarbital	10-40	48-54	72-144	Metabolismo hepático (25% excretados inalterados)

(continua)

TABELA 13-4

Farmacocinética dos medicamentos antiepiléticos (*continuação*)

	Concentração plasmática terapêutica ($\mu\text{g/mL}$)	Ligação proteica (%)	Meia-vida de eliminação (h)	Via de eliminação
Fenitoína	10-20	90-93	9-40	Metabolismo hepático saturável
Primidona	5-12	20-30	4-12	Metabolismo hepático em metabólitos ativos dos quais 40% são excretados inalterados
Tiagabina		95	5-8	Metabolismo hepático
Topiramato		10	8-15	Excreção renal e metabolismo hepático
Ácido valproico	50-100	88-92	7-17	Metabolismo hepático (metabólitos ativos)
Zonisamida		50	50-70	Metabolismo hepático

Adaptada, em parte, de Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:168-175; Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:1583-1590.

- (a organogênese fetal está praticamente completa após oito semanas de gestação).
2. Durante esse período de gestação, pode ocorrer teratogenicidade significativa se a gravidez não for detectada cedo o suficiente para permitir a descontinuidade da medicação potencialmente teratogênica.
- C. A **carbamazepina** é eficaz para a supressão de convulsões parciais não convulsivas e convulsivas, sendo útil no manejo de pacientes com neuralgia do trigêmeo e neuralgia glossofaríngea.
1. **Farmacocinética** (ver Tabela 13-4)
 2. **Efeitos colaterais** (ver Tabela 13-3). Sedação, vertigem, diplopia, náusea e vômito são os efeitos colaterais mais frequentes desse fármaco. Anemia aplástica, trombocitopenia, icterícia hepatocelular e colestática, oligúria, hipertensão e arritmias cardíacas são condições raras, mas potencialmente com riscos para a vida.
 - a. Além de induzir seu próprio metabolismo, a carbamazepina pode acelerar a oxidação hepática e a conjugação de outros fármacos lipossolúveis.
 - b. A interação mais comum é com pílulas anticoncepcionais, e a maioria das mulheres necessita de um aumento na dose diária de estrogênio.
- D. A **etossuximida** é o fármaco de escolha para o tratamento da epilepsia de ausências (pequeno mal) em pacientes que não apresentam convulsões tônico-clônicas.
1. **Farmacocinética** (ver Tabela 13-4)
 2. **Efeitos colaterais** (ver Tabela 13-3). A toxicidade da etossuximida é baixa e manifesta-se mais frequentemente como intolerância gastrointestinal (náusea, vômito) e efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) (letargia, tontura, ataxia, fotofobia).
- E. O **felbamato** não é usado como fármaco de primeira linha para o tratamento de convulsões (toxicidade), mas é reservado para pacientes com epilepsia intratável.
1. **Farmacocinética** (ver Tabela 13-4)
 2. **Efeitos colaterais** (ver Tabela 13-3). Efeitos colaterais graves incluem anemia aplástica e hepatotoxicidade. Para a monitoração de pacientes tratados com felbamato, são indicados hemogramas completos e testes de função hepática.
- F. A **gabapentina** é um análogo do ácido γ -aminobutírico (GABA), que aumenta as concentrações sinápticas de GABA. A gabapentina induz uma sedação dose-dependente, sendo eficaz no tratamento de ansiedade, pânico e transtorno depressivo maior. Independentemente de seus múltiplos usos, a gabapentina tem uma eficácia limitada no tratamento da epilepsia.

- G. A **lamotrigina** tem um amplo espectro de atividade e é eficaz quando usada isoladamente ou em combinação com outros fármacos em adultos com convulsões parciais ou generalizadas e em crianças com a síndrome de Lennox-Gastaut (ver Tabela 13-3).
1. Fármacos que induzem enzimas microssomais hepáticas (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina) reduzem a meia-vida de eliminação da lamotrigina em cerca de 50%, necessitando uma dose mais elevada.
 2. Por outro lado, o ácido valproico diminui o metabolismo da lamotrigina e estende sua meia-vida de eliminação em cerca de 60 horas.
- H. A **fenitoína** é o protótipo das hidantoínas e é eficaz para o tratamento de crises parciais e generalizadas. Disponível na apresentação oral (VO) e intravenosa (IV), a fenitoína pode ser administrada em situações agudas para atingir concentrações plasmáticas eficazes dentro de 20 minutos. Esse fármaco tem um alto índice terapêutico, e sua administração não é acompanhada de sedação excessiva.
1. **Mecanismo de ação.** A fenitoína regula a excitabilidade neuronal e, com isso, a disseminação da atividade convulsiva de um foco convulsivo através da regulação do transporte de íons cálcio através da membrana neuronal (efeito estabilizador em membranas celulares é relativamente seletivo para o córtex cerebral).
 2. **Farmacocinética** (ver Tabela 13-4)
 - a. A dose oral inicial para adultos (a administração intramuscular [IM] não é recomendada) é de 3 a 4 mg/kg (doses > 500 mg ao dia raramente são toleradas)
 - b. A taxa de administração IV de fenitoína não deve ser superior a 50 mg por minuto em adultos e de 1 a 3 mg/kg/min (ou 50 mg por minuto, o que for mais lento) para pacientes pediátricos, em decorrência do risco de hipotensão grave e arritmias cardíacas.
 3. **Concentrações plasmáticas**
 - a. O controle das convulsões geralmente é obtido quando as concentrações plasmáticas da fenitoína são de 10 a 20 µg/mL.
 - b. No controle das arritmias cardíacas induzidas pelo digital, a fenitoína 0,5 a 1,0 mg/kg IV é administrada a cada 15 a 30 minutos até que se obtenha uma resposta satisfatória, ou até que seja administrada uma dose máxima de 15 mg/kg.
 4. **Ligação proteica.** A fenitoína liga-se à albumina plasmática em até 90%. Uma fração maior de fenitoína permanece não ligada em recém-nascidos (RNs), em pacientes com hipoalbuminemia e em pacientes urêmicos.

TABELA 13-5**Efeitos colaterais da fenitoína**

Toxicidade do SNC (nistagmo, ataxia, vertigem)
 Neuropatia periférica
 Hiperplasia gengival
 Síndrome da hidantoína fetal
 Reações alérgicas
 Hiperglicemia e glicosúria
 Anemia megaloblástica
 Hepatotoxicidade (indivíduos geneticamente suscetíveis)
 Necessidades de dose aumentada de fármacos bloqueadores neuromusculares
 adespolarizantes

SNC, sistema nervoso central.

5. O **metabolismo** da fenitoína em metabólitos inativos é feito por enzimas microsossomais hepáticas que são suscetíveis à estimulação ou inibição por outros fármacos.
 6. **Efeitos colaterais** (Tabela 13-5)
- I. O **ácido valproico** é eficaz no tratamento de todas as epilepsias generalizadas primárias e em todas as epilepsias convulsivas (atuando limitando as descargas neuronais mantidas e repetitivas através de canais de sódio voltagem-dependentes).
1. **Farmacocinética.** Após a administração oral, a absorção é imediata, e o pico de concentração plasmática do ácido valproico ocorre em 1 a 4 horas.
 2. **Efeitos colaterais**
 - a. Em doses mais altas, pode ocorrer um tremor distal fino.
 - b. A trombocitopenia é mais frequentemente observada em doses mais altas. O efeito colateral mais grave do ácido valproico é a hepatotoxicidade, que ocorre em cerca de 0,2% das crianças com menos de 2 anos de idade tratadas cronicamente com esse fármaco (a incidência diminui drasticamente após os 2 anos de idade).
 - c. O ácido valproico é um inibidor enzimático, mas isso não interfere com a ação dos contraceptivos orais.
- V. Os **benzodiazepínicos** apresentam efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes (os receptores benzodiazepínicos cerebrais são um subgrupo de receptores GABA_A).
- A. O **clonazepam** geralmente é adicionado a outro tratamento medicamentoso, sendo usado como fármaco de primeira linha apenas para convulsões mioclônicas.

1. **Farmacocinética.** A absorção do clonazepam após a administração oral é rápida, e o pico das concentrações plasmáticas ocorre em 2 a 4 horas (ver Tabela 13-4). A administração IV de clonazepam resulta em rápidos efeitos no SNC.
2. **Efeitos colaterais**
 - a. A sedação está presente em aproximadamente 50% dos pacientes, mas tende a diminuir com a administração crônica (ver Tabela 13-3).
 - b. Descoordenação muscular esquelética e ataxia ocorrem em aproximadamente 30% dos pacientes.
 - c. A atividade convulsiva generalizada pode ser precipitada se o fármaco for suspenso abruptamente.
- B. O **diazepam** é fundamental para o tratamento do estado epilético e das convulsões induzidas por anestésicos locais. A abordagem típica é a administração de 0,1 mg/kg IV a cada 10 a 15 minutos até que a atividade convulsiva tenha sido suprimida, ou até que seja administrada uma dose máxima de 30 mg.

VI. O estado de mal epilético é uma emergência médica na qual o paciente apresenta convulsões prolongadas ou rapidamente recorrentes durante 5 minutos ou mais.

- A. O **tratamento** consiste em assegurar a desobstrução da via aérea superior (muitos necessitam de intubação traqueal) e a administração de oxigênio.
 1. Quando uma hipoglicemia não puder ser excluída, o paciente é tratado empiricamente com glicose IV (50 mL de glicose a 50% para adultos).
 2. O tratamento medicamentoso do estado epilético é feito normalmente com um benzodiazepínico, como o diazepam.

VII. Fármacos usados para o tratamento da doença de Parkinson. A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa cronicamente progressiva que resulta da perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra da porção compacta dos gânglios basais. Acredita-se que a dopamina atue principalmente como um neurotransmissor inibitório, e a acetilcolina (ACh), como um neurotransmissor excitatório dentro do sistema extrapiramidal, sendo que um equilíbrio apropriado é necessário para o funcionamento normal. Os regimes de tratamento são escolhidos levando em consideração a idade do paciente, bem como a gravidade dos sintomas.

- A. **Levodopa.** Como a dopamina não cruza rapidamente a barreira hematoencefálica (BHE), as principais abordagens para o tratamento envolve a administração de seu precursor, a levodopa, que cruza a BHE, sendo convertida em dopamina pela L-aminoácido descarbo-

TABELA 13-6**Efeitos colaterais da levodopa**

Náusea

Hipotensão ortostática

Arritmias cardíacas (tratamento eficaz com propanolol)

Movimentos involuntários anormais (não ocorre tolerância ao fármaco)

Distúrbios psiquiátricos (evitar tratamento com fármacos neurolépticos)

Inibição da secreção de prolactina

Hipocalemia (liberação de aldosterona)

Teste falso-positivo para cetoacidose

xilase aromática. A levodopa geralmente é administrada com um inibidor periférico da descarboxilase para maximizar a entrada do precursor no cérebro antes que esse seja convertido em dopamina. A interrupção abrupta do tratamento com levodopa pode resultar no retorno imediato dos sintomas da doença de Parkinson e tem sido associada com uma síndrome neuroléptica semelhante à síndrome neuroléptica maligna (SNM) (a levodopa deve ser mantida durante todo o período perioperatório).

1. Metabolismo

- a. Aproximadamente 95% da levodopa administrada VO é rapidamente descarboxilada em dopamina durante a passagem inicial através do fígado (a dopamina resultante não consegue cruzar facilmente a BHE para exercer os efeitos benéficos, ao passo que as concentrações plasmáticas elevadas da dopamina muitas vezes levam a efeitos colaterais indesejáveis).
- b. Em relação a isso, a inibição da atividade periférica da enzima descarboxilase aumenta consideravelmente a fração de levodopa administrada, que permanece intacta para cruzar a BHE.

2. Efeitos colaterais (Tabela 13-6)

VII. Fármacos antipsicóticos, como as butirofenonas e as fenotiazinas, podem antagonizar os efeitos da dopamina (a administração de droperidol a pacientes que estão sendo tratados com levodopa produziu rigidez grave da musculatura esquelética e até mesmo edema pulmonar). A metoclopramida também pode interferir com a atividade da dopamina.

- A. **Inibidores da monoaminooxidase.** Os inibidores inespecíficos da monoaminooxidase (IMAO) interferem com a inativação das catecolaminas, incluindo a dopamina, e podem potencializar os efeitos periféricos e do SNC da levodopa. A hipertensão e a hipertermia são efeitos colaterais associados com a administração concomitante desses fármacos.

IX. Os fármacos anticolinérgicos atuam de modo sinérgico com a levodopa para melhorar certos sintomas da doença de Parkinson, especialmente o tremor.

X. A piridoxina, em doses baixas de até 5 mg, presente em preparados multivitamínicos, é capaz de abolir a eficácia terapêutica da levodopa aumentando a atividade da dopa descarboxilase piridoxina-dependente, bem como o aumento do metabolismo da levodopa na circulação antes que ela entre no SNC.

XI. Inibidores periféricos da descarboxilase

A. A levodopa geralmente é administrada junto com um inibidor periférico da carboxilase, como a carbidopa ou a benserazida (uma quantidade maior de levodopa escapa do metabolismo da dopamina na circulação periférica, ficando disponível para entrar no SNC).

1. Os efeitos colaterais relacionados com altas concentrações sistêmicas de dopamina são diminuídos quando a levodopa é administrada junto com um inibidor periférico da descarboxilase.
2. Carbidopa e benserazida não cruzam a BHE e não têm atividade farmacológica quando administradas isoladamente.

XII. Estimulantes do sistema nervoso central

A. O **doxapram** atua em quimiorreceptores centrais e periféricos para aumentar os esforços respiratórios (o estímulo para a ventilação produzido pela administração de doxapram, 1 mg/kg IV, é similar a uma pressão parcial alveolar de oxigênio [PAO₂] de 38 mmHg).

1. O doxapram tem uma ampla margem de segurança refletida por uma diferença de 20 a 40 vezes na dose que estimula a ventilação e a dose que produz convulsões. No entanto, a infusão contínua (uma única dose IV dura apenas 5 a 10 minutos) de doxapram, necessária para produzir um efeito mantido sobre a ventilação, muitas vezes resulta em estimulação subconvulsiva do SNC (hipertensão, taquicardia, arritmias cardíacas, vômito e aumento da temperatura corporal).
2. **Usos clínicos** (Tabela 13-7)

TABELA 13-7

Usos clínicos do doxapram

Manter a ventilação em pacientes de situação de hipóxia

Prevenir a depressão ventilatória induzida por opioides sem alterar a analgesia

Tratar tremores pós-operatórios

Retardar ou prevenir a necessidade de intubação traqueal em recém-nascidos apneicos

- B. O **metilfenidato** é um leve estimulador do SNC estruturalmente relacionado à anfetamina (e útil no tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, narcolepsia). Hipertensão, taquicardia, priapismo, convulsões e eventos cardiovasculares graves, como morte súbita, acidentes vasculares encefálicos (AVEs) e infarto miocárdico foram descritos em pacientes tratados com metilfenidato.
- C. As **metilxantinas** (caféina, teofilina, teobromina) estimulam o SNC, levam à diurese, aumentam a contratilidade miocárdica e relaxam os músculos lisos, especialmente os músculos das vias aéreas.
1. **Mecanismo de ação.** A ação celular mais bem caracterizada das metilxantinas é o antagonismo de ações da adenosina mediadas por receptores, facilitando, assim, a ação das catecolaminas.
 2. **Usos clínicos**
 - a. As metilxantinas são usadas como analépticos para o tratamento da apneia primária da prematuridade (o metabolismo mais lento das metilxantinas em RNs em comparação com adultos é uma consideração quando se usa a teofilina para estimular a ventilação em RNs).
 - b. A administração de teofilina durante a manutenção da anestesia parece não ter um efeito broncodilatador adicional maior do que o efeito do anestésico volátil isoladamente (agonistas 2-adrenérgicos seletivos liberados através da inalação têm substituído largamente os preparados de teofilina no tratamento do broncoespasmo associado à asma).
 3. **Toxicidade**
 - a. Concentrações plasmáticas da teofilina apenas um pouco mais elevadas do que a variação terapêutica recomendada podem produzir sinais de estimulação do SNC (nervosismo, tremores, convulsões).
 - b. O vômito que mais comumente reflete estimulação do SNC é comum quando a concentração plasmática excede 15 µg/mL.
 - c. Taquicardia e arritmias cardíacas ocorrem mais provavelmente devido à liberação de catecolaminas induzidas por fármaco da medula suprarrenal.
 4. **Interações farmacológicas**
 - a. Alguns fármacos podem aumentar (carbamazepina, rifampicina) ou inibir (cimetidina, eritromicina) o metabolismo hepático da teofilina.
 - b. Doses mais elevadas de benzodiazepínicos podem ser necessárias na presença da teofilina.
 - c. O cloridrato de cetamina pode diminuir o limiar convulsivo para a teofilina.

- d. A teofilina é capaz de antagonizar parcialmente os efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes, presumivelmente pela inibição da fosfodiesterase.
- 5. A **cafeína** é um inibidor da fosfodiesterase derivado da metilxantina, presente em uma variedade de bebidas e medicamentos não prescritos. Um efeito proeminente da cafeína é a estimulação do SNC. A cafeína atua como um vasoconstritor cerebral e pode causar a secreção de líquido gástrico ácido.
 - a. Os usos farmacológicos da cafeína incluem a administração a RNs que apresentam apneia da prematuridade.
 - b. O tratamento da cefaleia postural pós-punção foi historicamente feito por meio da administração de doses de cafeína VO, variando entre 75 a 300 mg.
 - c. A cafeína pode estar presente em medicamentos para o resfriado comum na tentativa de contrabalançar os efeitos sedativos de certos anti-histamínicos.
- D. A **almitrina** atua sobre os quimiorreceptores do corpo carotídeo para aumentar a ventilação-minuto (usada como uma medida para melhorar ou prevenir a hipóxia durante técnicas de ventilação seletiva, especialmente com técnicas de anestesia IV). Os efeitos colaterais do tratamento oral prolongado com almitrina incluem dispneia e neuropatia periférica, que limitam significativamente sua utilização.
- E. O **modafinil** é um fármaco que promove a vigília, aprovado para pacientes com sonolência diurna excessiva associada com narcolepsia, apneia obstrutiva do sono e para pacientes com distúrbios do sono provocado pelo trabalho em turnos.

XIII. Relaxantes musculares de ação central. A indicação primária para relaxantes musculares de ação central é a espasticidade, que pode acompanhar condições patológicas como AVEs, paralisia cerebral, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e lesões do SNC.

- A. O **baclofeno** atua como um agonista dos receptores GABA_B no corno dorsal da medula espinal e é frequentemente administrado para o tratamento da hipertonía espástica de origem cerebral ou medular. O uso de baclofeno é limitado por seus efeitos colaterais, que incluem sedação, fraqueza muscular esquelética e confusão.
- B. Os **benzodiazepínicos** (diazepam e clonazepam) são amplamente usados como relaxantes musculares esqueléticos de ação central. A sedação pode limitar a eficácia desses medicamentos como relaxantes musculares, mas pode ser útil para o alívio de espasmos que limitam o sono.
- C. A **toxina botulínica** causa inibição irreversível da liberação pré-sináptica de ACh. As injeções são feitas em músculos espásticos – blefaroespasma, espasmo hemifacial e torcicolo – levando ao enfraquecimento do tônus muscular.

- D. A **ciclobenzaprina** relaciona-se estrutural e farmacologicamente com os antidepressivos tricíclicos (efeitos anticolinérgicos).
1. O agente é usado comumente para o tratamento a curto prazo (1 a 2 semanas) de lesões lombares como entorse ou estiramento associadas com espasmo muscular doloroso.
 2. Em virtude dos potenciais efeitos adversos colaterais de alguns fármacos antidepressivos tricíclicos, o uso da ciclobenzaprina pode ser questionável em pacientes com arritmias cardíacas ou distúrbios de condução dos impulsos cardíacos.
- F. O **dantrolene** exerce efeitos antiespasmódicos por meio da indução de relaxamento muscular direto pela redução da liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Existe um potencial de hepatotoxicidade, especialmente em pacientes com comprometimento hepático pré-existente.

Fisiologia circulatória

- I. O sistema circulatório supre sangue para todos os tecidos do corpo, exceto os pulmões. A circulação fetal possui muitas características únicas que a distinguem da circulação sistêmica após o nascimento.
- II. **Função endotelial.** O endotélio não é simplesmente uma camada interna de revestimento, mas sim um “órgão” importante que está envolvido em muitos processos fisiológicos na saúde e na doença (Tabelas 14-1 e 14-2). O endotélio saudável promove vasodilatação e confere propriedades antitrombóticas e antiadesivas à parede vascular. O dano ao endotélio resulta em permeabilidade vascular aumentada e aderência de mediadores e células inflamatórias. Fatores de risco cardiovasculares, incluindo tabagismo, diabetes melito (DM), hiperlipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica, estão relacionados com efeitos adversos na função endotelial.
 - A. **Função endotelial e regulação do tônus vascular.** A síntese e liberação endotelial de mediadores e a liberação de mediadores vasoativos são elementos importantes na regulação do tônus vascular. Em condições fisiológicas, a pressão e o fluxo vasculares locais são os estímulos primários para a liberação de substâncias endoteliais vasoativas. O óxido nítrico e a prostaciclina são vasodilatadores potentes liberados pelas células endoteliais, e ambas também inibem a agregação plaquetária e a trombose.
- III. **Componentes da circulação sistêmica.** Os componentes da circulação sistêmica são as artérias, as arteríolas, os capilares, as vênulas e as veias.
- IV. **Características físicas da circulação sistêmica.** A circulação sistêmica contém cerca de 80% do volume sanguíneo, com o restante presente na circulação pulmonar e no coração (Fig. 14-1). O coração ejeta sangue intermitentemente na aorta, de modo que a pressão sanguínea na

TABELA 14-1**Papéis fisiológicos da função endotelial**

Função endotelial	Exemplo
Regulação do tônus vascular	Liberação de vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina) Liberação de vasoconstritores (tromboxane A ₂ , leucotrieno, endotelina, ECA)
Regulação da coagulação	Liberação de procoagulantes Liberação de anticoagulantes
Regulação do crescimento vascular (angiogênese)	Síntese e liberação de fator de crescimento
Eliminação de lipídeos	Expressão do receptor de LDL Síntese da lipase de lipoproteína
Regulação inflamatória e defesa	Síntese e liberação de mediadores inflamatórios
Elaboração da matriz de suporte vascular	Síntese de colágeno, laminina, fibronectina, proteoglicanos, proteases
Regulação do transporte molecular	Transporte de glicose, aminoácido e albumina

ECA, enzima conversora da angiotensina; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

aorta flutue entre um nível sistólico de cerca de 120 mmHg e um nível diastólico de cerca de 80 mmHg (Tabela 14-3) (Fig. 14-2). Os monitores fisiológicos-padrão (frequência cardíaca [FC], pressão arterial, oximetria de pulso, capnografia), todos, servem como marcadores substitutos da perfusão e da oxigenação orgânica.

TABELA 14-2**Processos patológicos associados com a disfunção endotelial**

Hipertensão arterial sistêmica
Hipertensão pulmonar
Aterosclerose
Sepse e inflamação
Falência múltipla de órgãos
Disseminação de tumor metastático
Distúrbios trombóticos

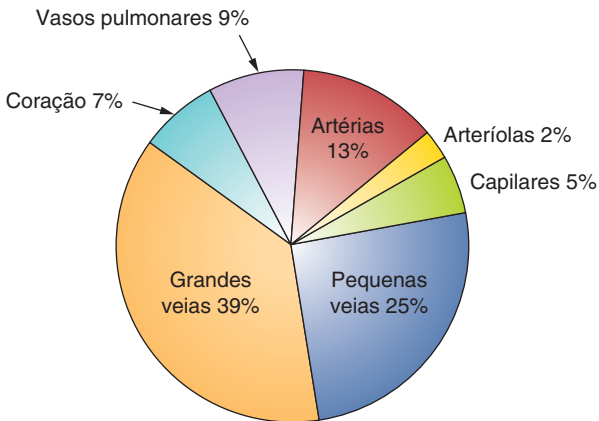


FIGURA 14-1 Distribuição do volume sanguíneo na circulação sistêmica e pulmonar. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

TABELA 14-3

Pressões normais na circulação sistêmica

	Valor médio (mmHg)	Faixa (mmHg)
PAS ^a	120	90-140
PAD ^a	80	70-90
PAM	92	77-97
Pressão diastólica final do VE	6	0-12
Átrio esquerdo		
Onda a	10	2-12
Onda v	13	6-20
Átrio direito		
Onda a	6	2-10
Onda c	5	2-10
Onda v	3	0-8

^aMedida na artéria radial.

VE, ventrículo esquerdo; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média.

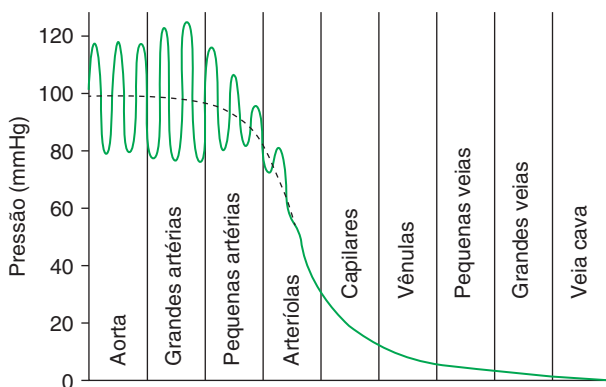


FIGURA 14-2 A pressão arterial sistêmica diminui à medida que o sangue viaja da aorta para os grandes vasos. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

- A. **Declínios progressivos na pressão arterial sistêmica.** À medida que o sangue flui através da circulação sistêmica, a pressão de perfusão diminui progressivamente para quase 0 mmHg quando o sangue atinge o átrio direito (ver Fig. 14-2). A redução na pressão arterial sistêmica em cada porção da circulação sistêmica é diretamente proporcional à resistência ao fluxo nos vasos.
1. **A pressão de pulso nas artérias** reflete a ejeção intermitente de sangue na aorta pelo coração (ver Tabela 14-3). A diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica é a pressão de pulso (Fig. 14-3).
 2. **Fatores que alteram a pressão de pulso.** Os principais fatores que a alteram a pressão de pulso nas artérias são o volume de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), a velocidade do fluxo sanguíneo e a complacência da árvore arterial.
 3. **Transmissão da pressão de pulso.** Frequentemente, há um aumento da pressão de pulso à medida que a onda de pressão é transmitida para a periferia (Fig. 14-4). O aumento da pressão de pulso periférica deve ser identificado sempre que forem feitas medidas nas artérias periféricas (a pressão sistólica na artéria radial é, às vezes, até 20-30% mais alta do que a pressão presente na aorta central, e a pressão diastólica frequentemente está reduzida em até 10-15%). As PAMs são similares, inde-

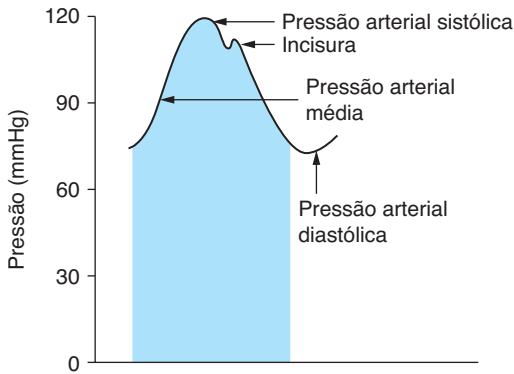


FIGURA 14-3 Representação esquemática da pressão arterial sistêmica registrada a partir de uma grande artéria sistêmica. A pressão arterial média é igual à área sob a curva da pressão dividida pela duração da sístole.

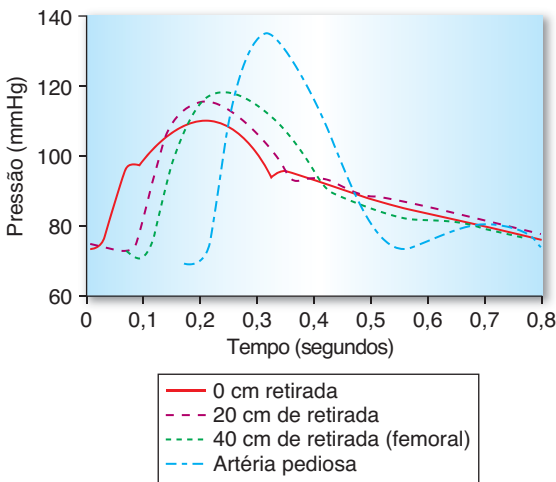


FIGURA 14-4 Ocorre aumento da pressão de pulso conforme a pressão arterial sistêmica é transmitida para a periferia.

pendentemente do local de medida da pressão arterial (PA) em uma artéria periférica.

4. **Medida da pressão arterial sistêmica durante e após *bypass* cardiopulmonar (BCP)**
 - a. A reversão da relação usual entre as PAs aórtica e radial pode ocorrer durante o período tardio de BCP hipotérmico e no período inicial após o seu término (Fig. 14-5).
 - b. A falha em reconhecer essa disparidade pode levar a diagnóstico errado e tratamento desnecessário. A pressão arterial sistêmica medida na artéria braquial é mais acurada e confiável durante os períodos em torno do BCP.
5. **O pulso paradoxal** é uma redução exagerada na PAS (>10 mmHg) durante a inspiração na presença de pressões intrapleurais aumentadas (tamponamento cardíaco).

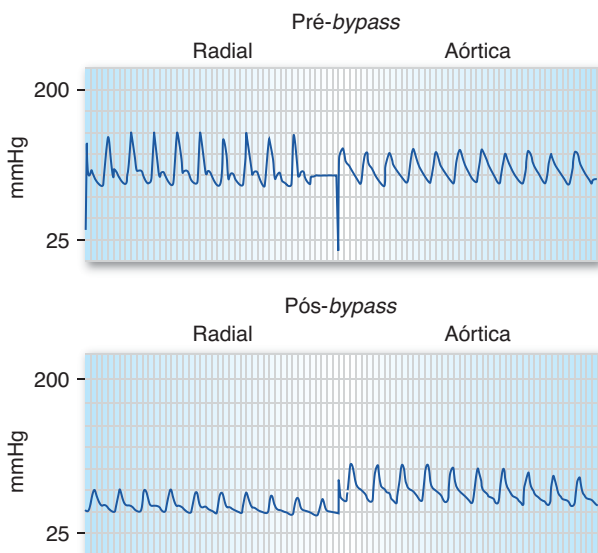


FIGURA 14-5 Pode haver uma reversão da relação usual de registros simultâneos das pressões radial e aórtica (pré-bypass) no período inicial após a separação do *bypass* cardiopulmonar (pós-bypass). (De Stern DH, Gerson JI, Allen FB, et al. Can we trust the direct radial artery pressure immediately following cardiopulmonary bypass? *Anesthesiology*. 1985;62:557-561, com permissão.)

6. **Pulso alternante** é uma situação de contrações cardíacas alternantes fracas e fortes que levam a uma alteração similar na força do pulso periférico (associado com toxicidade digital, bloqueio atrioventricular [BAV], disfunção ventricular esquerda).
 7. **Alternância elétrica** é um fenômeno no qual a amplitude do complexo QRS se altera entre batimentos cardíacos (tamponamento cardíaco, derrame pericárdico).
 8. **Déficit de pulso.** Na presença de fibrilação atrial (FA) ou batimentos ventriculares ectópicos, dois batimentos do coração podem ocorrer tão próximos um do outro que o ventrículo não se enche adequadamente, e a segunda contração cardíaca ejeta um volume sanguíneo insuficiente para produzir um pulso periférico. Nesta circunstância, um segundo batimento cardíaco é audível com um estetoscópio aplicado sobre o tórax diretamente sobre o coração, mas uma pulsação correspondente na artéria radial não pode ser palpada.
- B. **A medida da pressão arterial por ausculta** usa o princípio de que o fluxo sanguíneo nas grandes artérias é laminar e não é audível.
1. Se o fluxo sanguíneo for interrompido por um manguito insuflado, e a pressão no manguito for liberada lentamente, podem ser ouvidos sons de batidas (sons de Korotkoff) quando a pressão do manguito fica logo abaixo da PAS, e o fluxo sanguíneo retorna na artéria braquial. A PAD se correlaciona com sons auscultatórios abafados. O método auscultatório de determinação da PAS e da PAD geralmente mostra valores dentro de 10% daqueles determinados pela medida direta nas artérias.
 2. A largura dos manguitos de medida de PA afeta a medição; preferencialmente, a largura do manguito deve ser 20 a 50% maior do que o diâmetro da extremidade do paciente. Se o manguito for muito estreito, a PA será superestimada. Se for muito largo, ela será subestimada.
- C. **A pressão no átrio direito** é regulada por um equilíbrio entre o retorno venoso e a capacidade do ventrículo direito (VD) de ejetar o sangue (pressão atrial direita normal é de cerca de 5 mmHg). A má contratilidade ventricular direita ou qualquer evento que aumente o retorno venoso (hipervolemia, venoconstrição) tendem a aumentar a pressão atrial direita. A pressão no átrio direito é designada comumente de *pressão venosa central* (PVC).
1. **A pressão venosa jugular** espelha a PVC. A pressão venosa jugular normal reflete alterações físicas no átrio direito e consiste em três ondas positivas e três depressões negativas (Fig. 14-6). Anormalidades desses formatos de onda venosos podem ser úteis no diagnóstico de várias condições cardíacas (Tabela 14-4).

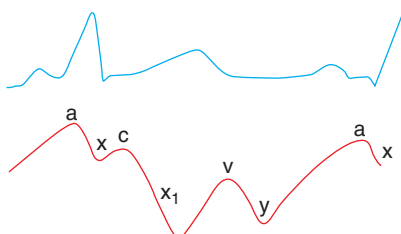


FIGURA 14-6 Registro simultâneo de eletrocardiograma (traçado superior) e de ondas de pressão venosa jugular (traçado inferior). (De Cook DJ, Simel DL. Does this patient have abnormal venous pressure? *JAMA*. 1996;275:630-634, com permissão.)

D. Efeito da pressão hidrostática

1. A pressão nas veias abaixo do coração é aumentada, e a das veias acima do coração é diminuída pelo efeito da gravidade (Fig. 14-7).
 - a. Como uma diretriz, a pressão se altera 0,77 mmHg para cada centímetro que o vaso está acima ou abaixo do coração (a pressão nas veias dos pés é de 90 mmHg).
 - b. As veias acima do coração tendem a colapsar, com exceção das veias dentro do crânio, onde são mantidas abertas pelos ossos em torno. Como resultado, pode existir pressão negativa nos seios duros, e o ar pode ser puxado para dentro se os seios forem penetrados durante a cirurgia.
2. A pressão hidrostática afeta a pressão periférica nas artérias e nos capilares, bem como as veias (pressão arterial sistêmica de 100 mmHg ao nível do coração tem uma pressão sanguínea de cerca de 190 mmHg nos pés).

E. **Válvulas venosas e o mecanismo de bomba.** As válvulas nas veias são arranjadas de modo que a direção do fluxo venoso possa ser apenas para o coração (em um ser humano de pé, o movimento das pernas comprime os músculos esqueléticos e as veias de modo que o sangue é dirigido para o coração). Se um indivíduo fica de pé imóvel, a bomba venosa não funciona, e as pressões nas veias e capilares das pernas podem aumentar, resultando em vazamento de líquido do espaço intravascular (até 15% do volume sanguíneo pode se perder no espaço intravascular nos primeiros 15 minutos de imobilização).

1. Veias varicosas

- a. As válvulas do sistema venoso podem ser destruídas quando as veias são distendidas cronicamente pela pressão venosa aumentada, como ocorre na gravidez ou em um indi-

TABELA 14-4
Anormalidades da onda de pressão venosa jugular

Formato de onda	Anormalidade cardíaca
Ausência da onda “a”	FA Taquicardia sinusal
Ondas de <i>flutter</i>	<i>Flutter</i> atrial
Ondas “a” proeminentes	BAV de primeiro grau
Grande onda “a”	Estenose tricúspide Hipertensão pulmonar Estenose pulmonar Mixoma atrial direito
Onda “a” em canhão	Dissociação atrioventricular TV
Ausência do declive “x”	Insuficiência tricúspide
Grandes ondas “cv”	Insuficiência tricúspide Pericardite constritiva
Declive lento da onda “y”	Estenose tricúspide Mixoma atrial direito
Declive rápido da onda “y”	Insuficiência tricúspide Defeito do septo atrial Pericardite constritiva
Ausência do declive “y”	Tamponamento cardíaco

FA, fibrilação atrial; BAV, bloqueio atrioventricular; TV, taquicardia ventricular.

Adaptada de Cook DJ, Simel DL. Does this patient have abnormal central venous pressure?

JAMA. 1996;275:630-634.

víduo que fica de pé a maior parte do dia (resulta em veias varicosas caracterizadas por protrusões bulbosas das veias abaixo da pele das pernas).

- b. As pressões venosas e capilares permanecem aumentadas devido à bomba venosa incompetente, e isso causa edema constante nas pernas desses indivíduos. O edema interfere na difusão de nutrientes dos capilares para os tecidos, de modo que frequentemente há desconforto dos músculos esqueléticos, e a pele pode ulcerar.

F. Nível de referência para medir a pressão venosa

1. A pressão hidrostática não altera as pressões venosa ou arterial que são medidas ao nível da válvula tricúspide (consideradas ao nível da válvula tricúspide). Os pontos de referência externa para o nível da válvula tricúspide em um indivíduo na posição supina

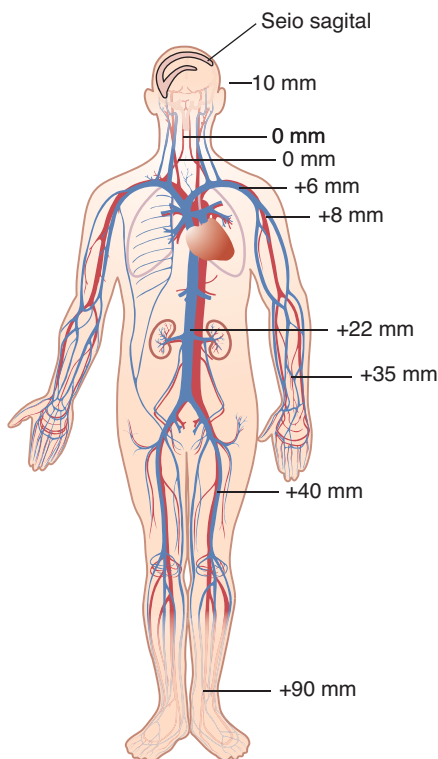


FIGURA 14-7 Efeito da pressão hidrostática nas pressões venosas em todo o corpo.

- são cerca de um terço da distância do tórax anterior e cerca de um quarto da distância acima da borda inferior do esterno.
2. Para cada centímetro abaixo, o ponto hidrostático adiciona 0,77 mmHg à pressão medida, ao passo que esse valor é subtraído para cada centímetro acima desse ponto. O erro potencial introduzido pela medição das pressões acima e abaixo da válvula tricúspide é maior com pressões venosas que são normalmente baixas.
 3. O motivo para a ausência de efeitos hidrostáticos na válvula tricúspide é a capacidade do VD de agir como um regulador da pressão neste local.

4. Uma medida da pressão venosa em mmHg pode ser convertida em cmH_2O multiplicando a pressão por 1,36, que ajusta para a densidade do mercúrio em relação à água (10 mmHg é igual a 13,6 cmH_2O). Alternativamente, dividir a medida da PVC em cmH_2O por 1,36 converte este valor em uma pressão equivalente em mmHg.

G. Viscosidade sanguínea

1. A porcentagem de sangue referente aos eritrócitos é o hematócrito (Ht), que, em maior extensão, determina a viscosidade do sangue (Fig. 14-8). Quando o Ht aumenta para 60 a 70%, a viscosidade do sangue é aumentada cerca de 10 vezes comparada com a água, e o fluxo através dos vasos sanguíneos diminui consideravelmente.
2. O plasma é considerado líquido extracelular, que é idêntico ao líquido intersticial, exceto para as maiores concentrações de proteínas (albumina, globulina, fibrinogênio) no plasma. Estas concentrações maiores refletem a incapacidade das proteínas

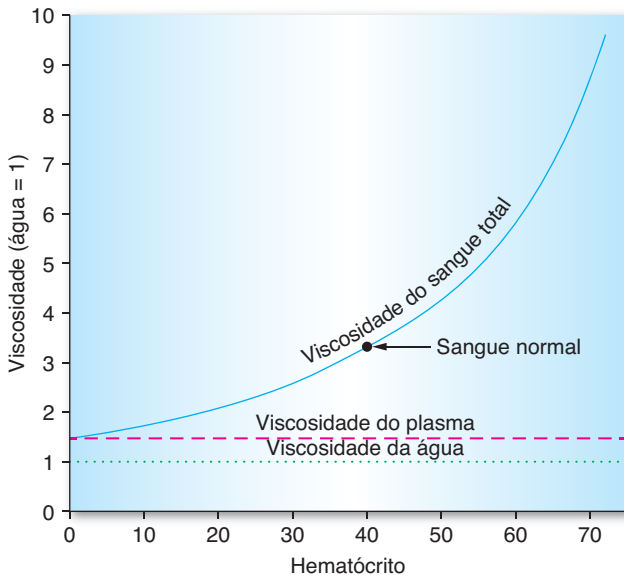


FIGURA 14-8 O hematócrito influencia enormemente a viscosidade sanguínea. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

plasmáticas de passarem facilmente através dos capilares para dentro dos espaços intersticiais. A presença de albumina cria pressão coloidsmótica, que impede que os líquidos deixem os capilares.

V. Determinantes do fluxo sanguíneo tissular. O fluxo sanguíneo tissular é diretamente proporcional à diferença de pressão entre dois pontos (não à pressão absoluta) e inversamente proporcional à resistência ao fluxo através do vaso (Fig. 14-9). É importante compreender que a resistência ao fluxo sanguíneo não pode ser medida, mas é um valor calculado com base na medida da pressão motriz (*driving pressure*) e do débito cardíaco (DC).

A. Distensibilidade vascular

1. Os vasos sanguíneos são distensíveis, de modo que aumentos na PAS causam aumento no diâmetro vascular, que, por sua vez, diminui a resistência ao fluxo sanguíneo. Inversamente, reduções na pressão intravascular aumentam a resistência ao fluxo sanguíneo.
2. A pressão arterial sistêmica pode, eventualmente, diminuir a um nível no qual a pressão intravascular não é mais capaz de manter o vaso aberto (em média 20 mmHg, e é definida como a *pressão crítica de fechamento*). Quando o coração para abruptamente, a pressão em todo o sistema circulatório (pressão circulatória média) se equilibra em torno de 7 mmHg.

B. Complacência vascular é definida como o aumento no volume (capacitância) de um vaso produzido por um aumento na pressão intravascular.

1. A complacência das veias é muito maior do que a das artérias. O aumento do estímulo nervoso simpático para os vasos sanguíneos, especialmente para as veias, reduz as dimensões do sistema circulatório, e a circulação continua a funcionar quase normalmente até que 25% do volume total de sangue seja perdido.

$$\begin{aligned} \text{Fluxo} & \quad \text{Diferença de pressão entre} \\ \text{sanguíneo} & \quad \text{dois pontos (P)} \\ (Q) & \quad \text{Resistência ao fluxo (R)} \\ & \quad \text{= } \frac{\quad}{\quad} \\ \Delta P & = Q \times R \\ R & = \Delta P / Q \end{aligned}$$

FIGURA 14-9 A relação entre fluxo sanguíneo, pressão e resistência ao fluxo pode ser expressa como uma variante da lei de Ohm.

2. **Vasoconstrição** ou **vasodilatação** se refere às alterações na resistência nas arteríolas, e alterações no calibre das veias são descritas como **venoconstrição** ou **venodilatação**.

VI. Controle do fluxo sanguíneo tissular. O controle do fluxo sanguíneo para diferentes tecidos inclui mecanismos locais, respostas do sistema nervoso autônomo (SNA) e liberação de hormônios (Tabela 14-5).

- A. **Controle local do fluxo sanguíneo** baseia-se mais frequentemente na necessidade de fornecimento de oxigênio ou outros nutrientes, como glicose ou ácidos graxos, aos tecidos.
- B. **Autorregulação do fluxo sanguíneo** é um mecanismo local que controla o fluxo sanguíneo no qual um tecido específico é capaz de manter um fluxo sanguíneo relativamente constante em uma ampla faixa de PAMs. As respostas autorregulatórias às alterações súbitas na PAM ocorrem dentro de 60 a 120 segundos.
- C. **Controle do fluxo sanguíneo a longo prazo**
 1. Os mecanismos regulatórios a longo prazo que retornam o fluxo sanguíneo tissular local ao normal envolvem uma alteração na vascularidade dos tecidos.

TABELA 14-5

Fluxo sanguíneo tissular

	Fluxo sanguíneo aproximado		
	(mL/min)	(mL/100 g/min)	Débito cardíaco (% do total)
Cérebro	750	50	15
Fígado	1.450	100	29
Veia porta	1.100		
Artéria hepática	350		
Rins	1.000	320	20
Coração	225	75	5
Músculos esqueléticos (em repouso)	750	4	15
Pele	400	3	8
Outros tecidos	425	2	8
Total	5.000		100

Adaptada de Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000.

2. O fornecimento inadequado de oxigênio a um tecido é o estímulo para o desenvolvimento de vasos colaterais. Os recém-nascidos (RNs) expostos a concentrações aumentadas de oxigênio podem manifestar cessação de crescimento neovascular na retina. A remoção subsequente de um neonato de um ambiente com alto teor de oxigênio causa um supercrescimento de novos vasos para contrabalançar a súbita redução na disponibilidade de oxigênio (fibroplasia retrolental).
- D. **O controle do fluxo sanguíneo pelo sistema nervoso autonômico** é caracterizado por um rápido tempo de resposta (dentro de 1 segundo) e uma capacidade de regular o fluxo sanguíneo para certos tecidos à custa de outros tecidos.
1. **O reflexo de massa** é caracterizado pela estimulação de todas as porções do centro vasomotor, resultando em vasoconstrição generalizada e em aumento no DC em uma tentativa de manter o fluxo sanguíneo tissular.
 2. **Síncope.** O desmaio emocional (síncope vasovagal) pode refletir bradicardia profunda e vasodilatação nos músculos esqueléticos de modo que a pressão arterial sistêmica diminui abruptamente e ocorre a síncope. Esse fenômeno pode ocorrer em pacientes que têm medo intenso de agulhas, resultando em síncope durante a colocação de cateter intravenoso (IV).
- E. **Controle hormonal do fluxo sanguíneo.** Os hormônios vasoconstritores que podem influenciar o fluxo sanguíneo tissular local incluem epinefrina, norepinefrina, angiotensina e arginina vasopressina (anteriormente conhecida como hormônio antidiurético [HAD]). O dióxido de carbono também tem um efeito vasoconstritor indireto, porque estimula a saída de impulsos do sistema nervoso simpático (SNS) do centro vasomotor.

VII. Regulação da pressão arterial sistêmica. A pressão arterial sistêmica é mantida em uma faixa estreita por alterações recíprocas no DC e na resistência vascular sistêmica (RVS). Como uma maior porção do ciclo cardíaco está mais próxima da PAD, a PAM não é uma média aritmética da PAS e da PAD. A PAM é o determinante mais importante do fluxo sanguíneo tissular, porque ela é a média, tendendo a impulsionar o sangue através da circulação sistêmica.

- A. **Os mecanismos de ação rápida para a regulação da pressão arterial sistêmica** envolvem respostas do sistema nervoso, como refletido pelos reflexos barorreceptores, reflexos quimiorreceptores, reflexos atriais e reflexo isquêmico do sistema nervoso central (SNC). Esses mecanismos reflexos respondem quase imediatamente às alterações na pressão arterial sistêmica.

1. Reflexos barorreceptores

- a. Os barorreceptores são terminações nervosas nas paredes das grandes artérias no pescoço e no tórax, especialmente na artéria carótida interna logo acima da bifurcação carotídea e no arco aórtico.
- b. Estas terminações nervosas respondem rapidamente a alterações na pressão arterial sistêmica e são cruciais para manter a PA normal quando um indivíduo muda da posição supina para de pé.

2. Reflexos quimiorreceptores

- a. Os quimiorreceptores são células que traduzem os sinais químicos em impulsos nervosos. Há quimiorreceptores localizados nos corpos carotídeos e no corpo aórtico. Cada corpo carotídeo ou aórtico é suprido com um fluxo sanguíneo abundante através de uma artéria nutriente, de modo que os quimiorreceptores são sempre expostos ao sangue oxigenado. Quando a pressão arterial sistêmica, e o fluxo sanguíneo diminuem abaixo de um nível crítico, os quimiorreceptores no corpo carotídeo são estimulados pela disponibilidade reduzida de oxigênio e também pelo excesso de dióxido de carbono e íons hidrogênio que não são removidos pelo fluxo sanguíneo lento.
- b. Os quimiorreceptores não respondem fortemente até que a pressão arterial sistêmica caia abaixo de 80 mmHg.
- c. Os quimiorreceptores são mais importantes na estimulação respiratória quando a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) cai abaixo de 60 mmHg (resposta ventilatória à hipoxemia ventilatória). A resposta ventilatória à hipoxemia arterial é inibida por concentrações subanestésicas da maioria dos anestésicos voláteis (concentração alveolar mínima de 0,1), bem como por fármacos injetados, como barbitúricos e opioides.

3. **O reflexo isquêmico do sistema nervoso central** ocorre quando o fluxo sanguíneo para o centro vasomotor do bulbo é diminuído ao ponto de ocorrer isquemia desse centro vital. Como resultado dessa isquemia, há uma intensa descarga de atividade nervosa simpática, resultando em aumentos profundos na pressão arterial sistêmica. A resposta reflexa do SNC não se torna altamente ativa até que a PAM diminua para menos de 50 mmHg e atinja seu maior grau de estimulação da pressão arterial sistêmica de 15 a 20 mmHg.

4. **Reflexo de Cushing** é uma resposta reflexa isquêmica do SNC que resulta de aumento da pressão intracraniana (PIC). Quando a PIC aumenta e se igualiza com a PA, o reflexo de

Cushing age para aumentar a pressão arterial sistêmica acima da PIC. A tríade de Cushing é definida como tendo (a) hipertensão, (b) bradicardia e (c) respirações irregulares (devido à disfunção do tronco cerebral). Estas últimas não são vistas comumente nos dias atuais, uma vez que a maioria dos pacientes com hipertensão intracraniana (HIC) grave está em ventilação mecânica (VM).

5. **Variações respiratórias na pressão arterial sistêmica**
 - a. A pressão arterial sistêmica normalmente varia de 4 a 6 mmHg como uma onda durante uma respiração calma, espontânea. Isso se deve ao aumento do retorno venoso ao coração direito durante a inspiração, que leva alguns ciclos cardíacos para ser transmitido para o coração esquerdo.
 - b. A ventilação com pressão positiva (VPP) dos pulmões produz uma sequência reversa de alteração da pressão sanguínea, porque a pressão positiva inicial das vias aéreas empurra simultaneamente mais sangue em direção ao VE.
 - c. A monitorização contínua ou batimento a batimento das alterações da PA, da pressão de pulso (PP) e do volume de ejeção (V_e) que ocorrem durante a VM podem fornecer uma indicação da capacidade do paciente de responder à administração de volume com um aumento no DC (responsividade aos líquidos). A variação respiratória nestes parâmetros de mais de 12 a 15% geralmente indica responsividade aos líquidos.
6. **Variabilidade da frequência cardíaca**
 - a. Variações na FC ocorrem durante a respiração normal, na qual a inspiração aumenta a FC, e a expiração a diminui. A análise da variabilidade da FC fornece informação a respeito da integridade do SNA.
 - b. A baixa variabilidade da FC pode ser uma manifestação de doença (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva [ICC], neuropatia) e ocorre universalmente após a denervação que ocorre durante o transplante cardíaco.
- B. **Mecanismos de ação moderadamente rápidos para a regulação da pressão arterial sistêmica.** Há pelo menos três mecanismos hormonais que fornecem controle rápido ou moderadamente rápido da pressão arterial sistêmica (vasoconstrição induzida por catecolaminas, vasoconstrição induzida pela renina-angiotensina, vasoconstrição induzida pela arginina-vasopressina).
- C. **Mecanismos de longo prazo para a regulação da pressão arterial sistêmica,** ao contrário dos mecanismos regulatórios de curto pra-

zo, têm um início tardio, mas não se adaptam, fornecendo um efeito regulatório sustentado sobre a pressão arterial sistêmica. O sistema de líquidos renal-corporal tem um papel predominante no controle a longo prazo da pressão arterial sistêmica, porque controla o DC e a resistência vascular sistêmica (RVS).

VIII. Regulação do débito cardíaco e do retorno venoso. O débito cardíaco é a quantidade de sangue bombeado pelo ventrículo esquerdo na aorta a cada minuto (produto do volume de ejeção e da frequência cardíaca), e o retorno venoso é a quantidade de sangue que flui das veias para o átrio direito a cada minuto (o débito cardíaco deve ser igual ao retorno venoso). O débito cardíaco para uma pessoa de estatura mediana que pesa 70 kg e tem uma área de superfície corporal de $1,7 \text{ m}^2$ é de cerca de 5 L por minuto. Esse valor é cerca de 10% menor em mulheres.

A. Determinantes do débito cardíaco

1. O retorno venoso é o principal determinante do DC. Qualquer fator que interfira no retorno venoso pode levar à diminuição no DC. A hemorragia diminui o volume sanguíneo, de maneira que o retorno venoso e o DC diminuam. A venodilatação aguda, como aquela produzida por raquianestesia e que acompanha o bloqueio do SNS, pode aumentar a capacitância dos vasos periféricos, de forma que o retorno venoso é reduzido, e o DC declina.
2. Os fatores que aumentam o DC estão associados com reduções da RVS (a anemia diminui a viscosidade sanguínea, levando à diminuição na RVS e ao aumento no retorno venoso).
3. **As curvas de função ventricular** (curvas de Frank-Starling) mostram o DC para diferentes pressões de enchimento atrial (diastólica final ventricular) (Figs. 14-10 e 14-11). Clinicamente, as curvas de função ventricular são usadas para estimar a contratilidade miocárdica.

B. Síndromes de choque. O choque circulatório é caracterizado por fluxo sanguíneo tissular e fornecimento de oxigênio inadequado às células, resultando em deterioração generalizada da função orgânica e celular. A consciência provavelmente será perdida à medida que o choque progride. Uma característica importante do choque persistente é a deterioração progressiva eventual do coração.

1. **Choque hemorrágico.** A hemorragia é a causa mais comum de choque devido à redução do retorno venoso. A venoconstrição é particularmente importante para manter o retorno venoso para o coração e, assim, manter o DC. A constrição arterial é responsável por manter inicialmente a pressão arterial sistêmica, independente do DC.

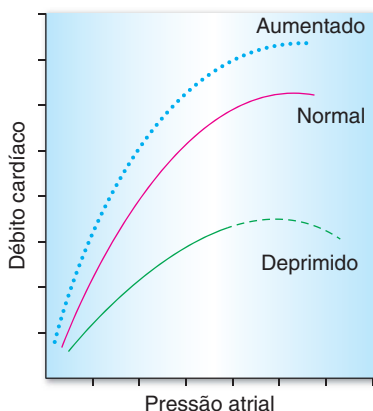


FIGURA 14-10 Curvas de função ventricular (curvas de Frank-Starling) mostram o volume de ejeção ventricular (débito cardíaco) em diferentes pressões de enchimento atrial e graus variáveis de contratilidade miocárdica.

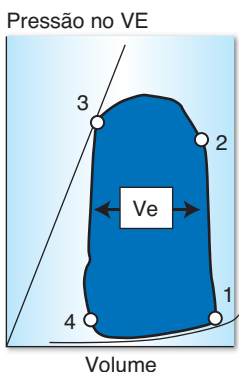


FIGURA 14-11 Curva de pressão-volume representando o ciclo cardíaco. As relações pressão-volume diastólico final e sistólico final representam os limites das curvas. A largura da curva de pressão-volume representa o volume de ejeção (V_e). Aumentos ou diminuições na contratilidade miocárdica tornam a relação pressão-volume sistólico final mais profunda ou mais superficial. Os quatro segmentos da alça (contração isovolumétrica, ejeção, relaxamento isovolumétrico, enchimento ventricular) para o ventrículo esquerdo (VE) são mostrados em sucessão pelo fechamento da válvula mitral (1), abertura da válvula aórtica (2), fechamento da válvula aórtica (3) e abertura da válvula mitral (4).

2. **Choque hipovolêmico não hemorrágico.** A perda de volume plasmático da circulação pode resultar em choque similar ao que é produzido pela hemorragia (obstrução intestinal, queimadura, desidratação). O choque hipovolêmico que resulta de uma redução no volume plasmático tem as mesmas características clínicas que o choque hemorrágico, exceto que a redução seletiva do volume plasmático aumenta enormemente a viscosidade do sangue e exacerba o fluxo sanguíneo lento.
 3. **Choque neurogênico** ocorre na ausência de perda sanguínea quando a capacidade vascular aumenta tanto que mesmo um volume sanguíneo normal não é capaz de manter o retorno venoso e o DC (transecção traumática da medula, bloqueio agudo do SNS periférico por raquianestesia ou peridural).
 4. **Choque séptico** é caracterizado por vasodilatação periférica profunda, aumento do DC secundário à redução da RVS, aumento da permeabilidade vascular com perda de líquido do compartimento vascular e desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (CIVD). O choque séptico é causado mais comumente por bactérias gram-positivas. Os estágios finais do choque séptico não são muito diferentes dos estágios finais do choque hemorrágico, embora os fatores desencadeantes sejam acentuadamente diferentes. A mortalidade se aproxima de 50% no choque séptico, apesar da melhora dos cuidados de suporte.
- C. **Medida do débito cardíaco.** A técnica de termodiluição da artéria pulmonar representa o padrão clínico com o qual novas técnicas são comparadas.
1. **Técnicas ecocardiográficas** podem ser usadas para estimar o DC combinando o princípio do Doppler para determinar a velocidade do sangue na aorta com incidências bidimensionais para determinar o diâmetro aórtico. A estimativa do débito cardíaco por Doppler transesofágico requer um treinamento mínimo do operador e permite uma estimativa rápida do DC.
 2. **A cardiografia por impedância** se baseia no princípio de bioimpedância elétrica torácica e envolve a colocação de eletrodos para permitir a transmissão de corrente e a medida da voltagem através do tórax. A confiabilidade dessa técnica é limitada por várias circunstâncias, incluindo movimento do paciente, má qualidade do sinal do eletrocardiograma, taquiarritmias cardíacas, excesso de líquido torácico e ferimentos torácicos abertos com afastadores.

IX. A microcirculação é a circulação de sangue através dos menores vasos do corpo – arteríolas, capilares e vênulas. Os capilares, cujas paredes consistem em uma única camada de células endoteliais, servem como local para a rápida transferência de oxigênio e nutrientes aos tecidos recebem subprodutos do metabolismo (é improvável que qualquer célula funcional esteja a mais de 50 μm de distância de um capilar). As arteríolas musculares servem como vasos de maior resistência e regulam o fluxo sanguíneo regional para os leitos capilares. As vênulas agem primariamente como canais coletores e vasos de armazenamento.

A. Anatomia da microcirculação (Tabela 14-6) (Fig. 14-12)

1. **O fluxo sanguíneo nos capilares** é de aproximadamente 1 mm por segundo e é intermitente, em vez de contínuo. Esse fluxo intermitente reflete a contração e o relaxamento das metarteríolas e esfíncteres pré-capilares em ciclos alternantes 6 a 12 vezes por minuto (*vasomotricidade*).
 - a. O oxigênio é o mais importante determinante do grau de abertura e fechamento das metarteríolas e esfíncteres pré-capilares. Uma pressão de oxigênio (PO_2) baixa permite que mais sangue flua pelos capilares para suprir os tecidos.
 - b. Além do fluxo sanguíneo nutritivo para os tecidos, que é regulado pelo oxigênio, há também o fluxo sanguíneo não nutritivo (*shunt*) regulado pelo SNA (conexões arteriove-

TABELA 14-6

Anatomia dos vários tipos de vasos sanguíneos

Vasos	Diâmetro luminal	Área transversa aproximada (cm^2)	Porcentagem de volume de sangue contido
Aorta	2,5 cm	2,5	
Artéria	0,4 cm	20	13
Arteriola	30 μm	40	1
Capilar	5 μm	2.500	6
Vênulas	20 μm	250	
Veia	0,5 cm	80	64*
Veia cava	3 cm	8	
Coração			7
Circulação pulmonar		18	9

*Volume sanguíneo contido nas vênulas, nas veias e na veia cava.

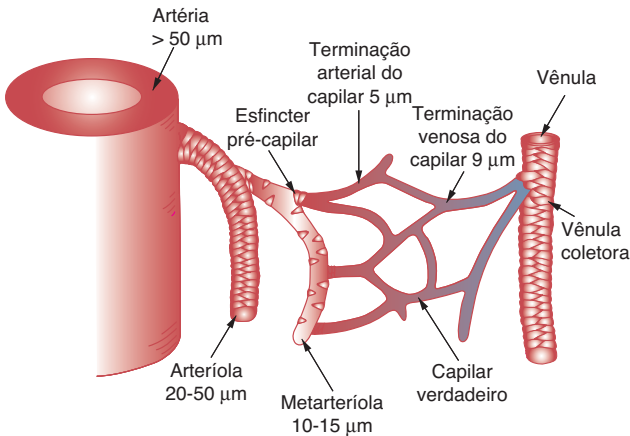


FIGURA 14-12 Anatomia da microcirculação.

nasas). Em algumas partes da pele, essas anastomoses arteriovenosas prov m um mecanismo para permitir a entrada rápida de sangue arterial para aquecer a pele e dissipar o calor.

2. Papel vasoativo do endotélio capilar

- a. A noção de que o endotélio dos capilares é uma única camada inerte de células que serve apenas como um filtro passivo para permitir a passagem de água e pequenas moléculas através da parede vascular não é mais válida (atualmente, é reconhecido como uma importante fonte de substâncias que causam contração ou relaxamento do músculo liso vascular).
- b. Uma dessas substâncias é a prostaciclina, que pode relaxar o músculo liso vascular por meio de um aumento na concentração de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). A prostaciclina é formada no endotélio. A principal função da prostaciclina   inibir a adesão plaquetária ao endotélio e a agregação plaquetária, prevenindo, assim, a formação de coágulo intravascular.
- c. A formação e a liberação de óxido nítrico também são importantes na dilatação vascular mediada pelo endotélio.

B. Movimento de líquidos através das membranas capilares. O movimento de solvente e soluto através das células do endotélio capilar

TABELA 14-7**Permeabilidade das membranas capilares**

	Peso molecular (Daltons)	Permeabilidade relativa
Água	18	1,0
Cloreto de sódio	58,5	0,96
Glicose	180	0,6
Hemoglobina	66.700	0,01
Albumina	69.000	0,0001

ocorre por filtração, difusão e pinocitose por meio das vesículas endoteliais (Tabela 14-7).

1. **Filtração.** As quatro pressões que determinam se o líquido irá se mover para fora através das membranas capilares (filtração) ou para dentro (reabsorção) são pressão capilar, pressão do líquido intersticial, pressão coloidosmótica do plasma e pressão coloidosmótica do líquido intersticial (Tabelas 14-8 a 14-10). Qualquer líquido que não é reabsorvido entra nos vasos linfáticos.
 - a. **A pressão capilar** tende a mover o líquido para fora através da terminação arterial das membranas capilares. Alterações na PA têm pouco efeito na pressão e no fluxo capilar devido aos ajustes dos vasos de resistência pré-capilar.
 - b. **A pressão do líquido intersticial** tende a mover o líquido para fora através das membranas capilares. A perda da

TABELA 14-8**Filtração de líquidos na terminação arterial dos capilares****Pressão que favorece a movimentação para fora**

Pressão capilar	25 mmHg
Pressão do líquido intersticial	– 6,3 mmHg
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	5 mmHg
Total	36,3 mmHg

Pressão que favorece a movimentação para dentro

Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	28 mmHg
Balanco da pressão de filtração	8,3 mmHg

TABELA 14-9**Reabsorção de líquidos na terminação venosa dos capilares****Pressão que favorece a movimentação para fora**

Pressão capilar	10 mmHg
Pressão do líquido intersticial	-6,3 mmHg
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	5 mmHg
Total	21,3 mmHg

Pressão que favorece a movimentação para dentro

Pressão coloidosmótica do plasma	28 mmHg
Balanco da pressão de reabsorção	6,7 mmHg

pressão negativa do líquido intersticial permite o acúmulo de líquido nos espaços tissulares, como edema.

- c. **Pressão coloidosmótica plasmática.** As proteínas plasmáticas são responsáveis principalmente pela pressão coloidosmótica (oncótica) do plasma, que tende a causar a movimentação de líquidos para dentro através das membranas dos capilares. Como há cerca de duas vezes mais albumina do que globulina no plasma, cerca de 70% da pressão coloidosmótica total resulta da albumina e apenas 30%, da globulina e do fibrinogênio. Um fenômeno especial conhecido como *equilíbrio Donnan* faz com que a pressão coloidosmótica seja cerca de 50% maior do que a que é causada apenas

TABELA 14-10**Valores médios das pressões que agem através das membranas capilares****Pressão que favorece a movimentação para fora**

Pressão capilar	17 mmHg
Pressão do líquido intersticial	-6,3 mmHg
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	5 mmHg
Total	28,3 mmHg

Pressão que favorece a movimentação para dentro

Pressão coloidosmótica do plasma	28 mmHg
Balanco da pressão de filtração	0,3 mmHg

pelas proteínas (reflete a carga negativa característica das proteínas, a qual necessita a presença de um número igual de íons carregados positivamente, principalmente íons sódio, no mesmo lado da membrana capilar que as proteínas). Estes íons positivos a mais aumentam o número de substâncias osmoticamente ativas e aumentam a pressão coloidosmótica (cerca de um terço da pressão coloidosmótica plasmática normal de 28 mmHg é causado por íons carregados positivamente mantidos no plasma pelas proteínas). Esse é o motivo pelo qual as proteínas plasmáticas não podem ser substituídas por substâncias inertes, como o dextran, sem alguma diminuição na pressão coloidosmótica plasmática.

- d. **Pressão coloidosmótica do líquido intersticial.** As proteínas presentes no líquido intersticial são responsáveis principalmente pela pressão coloidosmótica do líquido intersticial de cerca de 5 mmHg, que tende a causar movimento de líquido para fora através das membranas capilares.
- 2. **A difusão** é o mecanismo mais importante para a transferência de nutrientes entre o plasma e o líquido intersticial.
 - a. Oxigênio, dióxido de carbono e gases anestésicos são exemplos de moléculas lipossolúveis que podem se difundir diretamente através das membranas capilares independentemente dos poros.
 - b. Os íons sódio, potássio e cloro e a glicose são insolúveis nos lipídeos das membranas capilares e, portanto, devem passar pelos poros para ter acesso ao líquido intersticial.
 - c. A velocidade de difusão de moléculas lipossolúveis, através de membranas capilares em qualquer direção, é proporcional à diferença de concentração entre os dois lados da membrana (grandes quantidades de oxigênio se movem dos capilares em direção aos tecidos, ao passo que o dióxido de carbono se move em direção oposta).

X. Linfáticos. Os vasos linfáticos representam uma via alternativa pela qual os líquidos fluem dos espaços intersticiais para o sangue. A função mais importante do sistema linfático é o retorno das proteínas para a circulação e a manutenção de uma baixa concentração de proteína no líquido intersticial.

- A. **Anatomia** (Fig. 14-13). O ducto torácico é o maior dos dois (2 mm de diâmetro), entrando no sistema venoso no ângulo da junção das veias jugular interna esquerda e subclávia. O dano (cirúrgico ou traumático) a um ducto torácico pode causar acúmulo de líquido intratorácico.

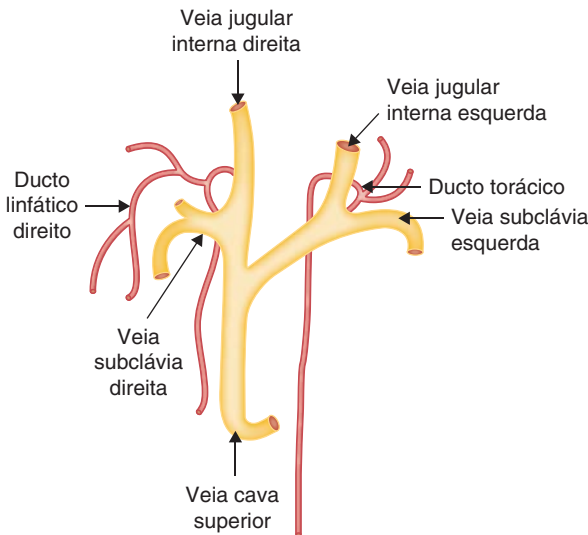


FIGURA 14-13 Representação do ducto torácico e do ducto linfático direito no momento que eles entram no sistema venoso.

- B. **Formação e fluxo de linfa.** A linfa é o líquido intersticial que flui para os vasos linfáticos. O fluxo de linfa através do ducto torácico é de cerca de 100 mL por hora. A contração dos músculos esqueléticos e os movimentos passivos das extremidades facilitam o fluxo de linfa. Elevações na PVC podem comprometer o retorno de linfa para a circulação central.
- C. **Edema** é a presença de excesso de líquido intersticial nos tecidos periféricos que resulta da incapacidade dos vasos linfáticos de transportar líquidos adequadamente.
1. O edema periférico mais comum em áreas pendentes pode estar acompanhado por acúmulo de líquido em espaços potenciais (cavidade pleural, espaço pericárdico, cavidade peritoneal e espaços sinoviais).
 2. A cavidade peritoneal é suscetível ao desenvolvimento de edema líquido, porque qualquer aumento da pressão no fígado (cirrose, ICC) causa transudação de líquidos contendo proteína a partir da superfície do fígado para dentro da cavidade peritoneal.

XI. A circulação pulmonar é um sistema de baixa pressão, baixa resistência em série com a circulação sistêmica. O sangue passa através dos capilares pulmonares em cerca de 1 segundo; nesse tempo, ele é oxigenado, e o dióxido de carbono é removido.

A. Anatomia

1. O ventrículo direito (VD) tem forma semilunar, envolvendo o aspecto medial do VE. A espessura do VD é um terço do VE, pois ele em geral gera pressões de aproximadamente 25% da do lado esquerdo.
2. A artéria pulmonar se estende apenas cerca de 4 cm além do ápice do VD antes da divisão em artérias pulmonar direita e esquerda. Os vasos sanguíneos pulmonares são inervados pelo SNS (independente da presença de inervação do SNA, o tônus vasomotor de repouso é mínimo).

B. Circulação brônquica

1. Artérias brônquicas da aorta torácica suprem sangue oxigenado para os tecidos de suporte dos pulmões, incluindo tecido conectivo e vias aéreas (a maioria delas drena nas veias pulmonares e entra no átrio esquerdo, em vez de passar de volta para o átrio direito).
2. A entrada de sangue desoxigenado no átrio esquerdo dilui o sangue oxigenado e responde por um *shunt* anatômico que é equivalente a cerca de 1 a 2% do DC. Esse *shunt* anatômico mais uma parte do fluxo sanguíneo coronariano, que drena diretamente no lado esquerdo do coração, são o motivo do débito do VE exceder discretamente o do VD.

C. Pressão vascular pulmonar (Fig. 14-14)

1. Se o VE falhar, as pressões atriais esquerdas podem aumentar para mais de 15 mmHg. As pressões médias da artéria pulmonar também aumentam, colocando uma maior carga de trabalho no VD. Se isso ocorrer de forma aguda, o VD também pode falhar, já que pode não ser capaz de gerar um volume sistólico (VS) adequado devido à sua estrutura.
2. Se as pressões na artéria pulmonar se elevarem gradualmente com o tempo, o VD pode se adaptar com remodelamento e dilatação, mas eventualmente começará a falhar.

D. Medida da pressão atrial esquerda

1. A pressão atrial esquerda pode ser estimada pela inserção e insuflação de um cateter-balão em uma pequena artéria pulmonar (a pressão é medida imediatamente distal ao balão e é equivalente à pressão nas veias pulmonares). Essa medida é chamada de *pressão de oclusão da artéria pulmonar* (POAP) (pressão de “cunha” embora o cateter não esteja realmente en-

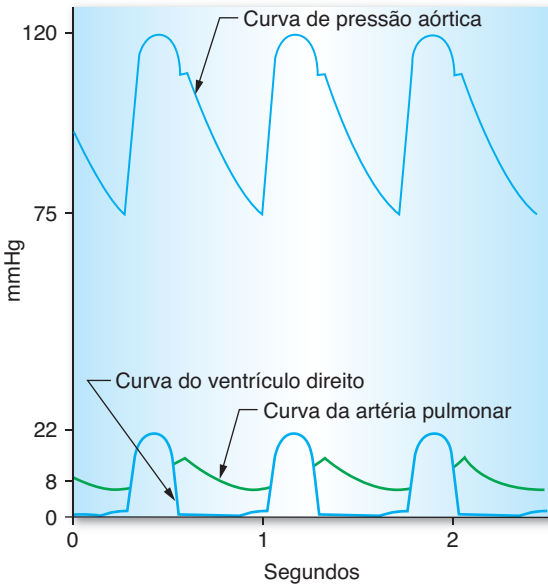


FIGURA 14-14 Comparação das pressões intravasculares nas circulações sistêmica e pulmonar. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

cunhado) e geralmente é 2 a 3 mmHg maior do que a pressão arterial esquerda.

2. Quando o balão é desinsuflado, o fluxo retorna, e a pressão diastólica final da artéria pulmonar pode ser medida (correlaciona-se com a POAP na ausência de hipertensão pulmonar).

E. Espaço do líquido intersticial

1. O espaço do líquido intersticial no pulmão é mínimo, e uma pressão intersticial pulmonar negativa contínua de cerca de -8 mmHg desidrata os espaços do líquido intersticial dos pulmões e mantém a membrana epitelial alveolar próxima das membranas capilares.
2. A pressão negativa nos espaços intersticiais pulmonares retira líquido dos alvéolos através das membranas alveolares e para dentro do interstício, mantendo os alvéolos secos (diminuindo a probabilidade de edema pulmonar).

F. Volume sanguíneo pulmonar

1. O volume sanguíneo nos pulmões é de cerca de 450 mL. A falência cardíaca ou o aumento da resistência ao fluxo através da válvula mitral leva ao aumento do volume sanguíneo pulmonar.
2. O DC pode aumentar quase quatro vezes antes que a pressão na artéria pulmonar se torne aumentada (Fig. 14-15).
3. O volume sanguíneo pulmonar pode aumentar até 40% quando um indivíduo muda da posição de pé para supino (ocorrência de ortopneia na presença de falência ventricular esquerda).

G. Fluxo e distribuição sanguínea pulmonar. A oxigenação ideal depende da compatibilidade entre a ventilação e o fluxo sanguíneo pulmonar. Desvios ocorrem em áreas pulmonares que são perfundidas, mas ventiladas de forma inadequada, ao passo que a ventilação do espaço morto ocorre em áreas pulmonares que são ventiladas, mas perfundidas inadequadamente. (Fig. 14-16).

1. **Regulação endotelial do fluxo sanguíneo pulmonar.** O endotélio vascular pulmonar é responsável pela síntese e pela secreção de vários compostos que regulam a atividade do músculo liso na circulação pulmonar. Os compostos vasodilatadores primários são o óxido nítrico e a prostaciclina.

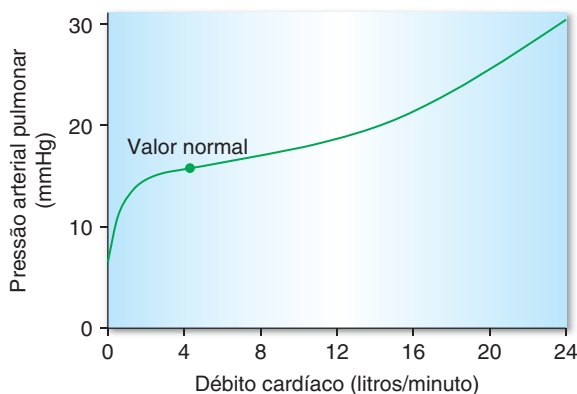


FIGURA 14-15 O débito cardíaco pode aumentar quase quatro vezes sem aumentar muito a pressão arterial pulmonar. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

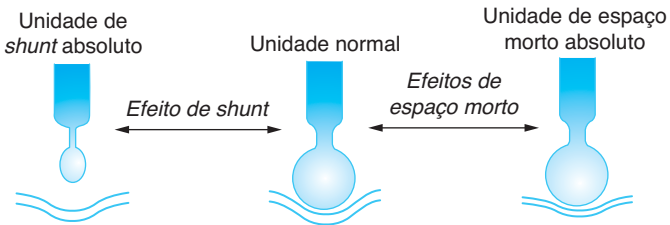


FIGURA 14-16 A troca gasosa tem máxima eficácia em unidades pulmonares normais com ótima relação ventilação/perfusão (V/Q). A continuidade das relações V/Q é demonstrada pelos coeficientes entre os *shunts* normais e absolutos ou unidades de espaço morto.

2. Vasoconstrição pulmonar hipóxica

- A hipóxia alveolar ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$) produz vasoconstrição nas arteríolas pulmonares que suprem esses alvéolos. O efeito líquido é o desvio do fluxo sanguíneo para longe de alvéolos mal ventilados (o efeito de *shunt* é minimizado, e a PaO_2 resultante é maximizada).
- Presume-se que o mecanismo para a vasoconstrição pulmonar hipóxica tenha uma mediação local.
- A inibição induzida por fármacos da vasoconstrição pulmonar hipóxica pode resultar em reduções inesperadas na PaO_2 na presença de doença pulmonar (fármacos vasodilatadores, como o nitroprussiato e a nitroglicerina, podem ser acompanhados por reduções na PaO_2). Anestésicos voláteis potentes são opções aceitáveis para cirurgia torácica que requerem ventilação monopulmonar.

H. Efeito da respiração

- Durante a respiração espontânea, o retorno venoso para o coração está aumentado devido à contração do diafragma e dos músculos abdominais, que diminui a pressão intratorácica. O fluxo sanguíneo aumentado resultante para o átrio direito aumenta o volume sistólico ventricular direito.
 - Em contraste com a respiração espontânea, a VPP aumenta a pressão intratorácica, impedindo o retorno venoso para o coração e diminuindo o volume sistólico ventricular direito.
- I. **Fluxo sanguíneo regional nos pulmões.** A “zona” gravitacional tem um papel relativamente menor na distribuição do fluxo sanguíneo (Fig. 14-17). Aproximadamente 75% da distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar é determinada pela estrutura ramificada da árvore vascular pulmonar.

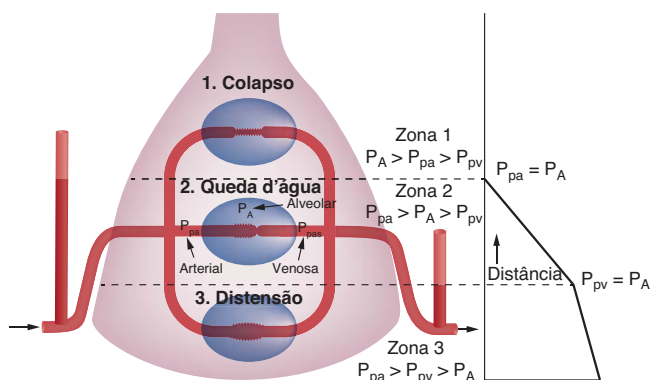


FIGURA 14-17 O pulmão é dividido em três zonas de fluxo sanguíneo refletindo o impacto da pressão alveolar (P_A), pressão da artéria pulmonar (P_{pa}) e pressão venosa pulmonar (P_{pv}) sobre o calibre dos vasos sanguíneos pulmonares. (De West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol*. 1964;19:713-718, com permissão.)

J. Patologia circulatória pulmonar

1. **O edema pulmonar** está presente quando há quantidades excessivas de líquido nos espaços intersticiais pulmonares ou nos alvéolos.
 - a. A causa mais comum de edema pulmonar agudo é a pressão capilar pulmonar muito aumentada resultante de falência ventricular esquerda, e o fluxo linfático não pode remover adequadamente o líquido aumentado.
 - b. O edema pulmonar também pode resultar de dano capilar local que ocorre com a inalação de líquido gástrico ácido ou gases irritantes, como fumaça (chamado *edema pulmonar por permeabilidade*, para distinguir do edema pulmonar “hidrostático”, que é devido à pressão capilar pulmonar aumentada).
2. **Embolia pulmonar.** Taquipneia e dispneia são respostas características em pacientes acordados que apresentam embolia pulmonar (EP); em pacientes anestesiados, uma redução aguda no CO_2 ao final da expiração (EtCO_2 , do inglês *end-tidal CO2*) pode ocorrer devido a um súbito aumento no espaço morto (perda de perfusão, mas não de ventilação para parte importante do pulmão).

3. **Hipertensão pulmonar** (Tabela 14-11). Muitas das causas de hipertensão pulmonar estão associadas com o desenvolvimento de hipoxemia. O transplante pulmonar, ou no caso de falência ventricular direita, transplante de coração-pulmão, pode ser necessário.

TABELA 14-11

Classificação de hipertensão pulmonar

- I. HAP
 - HAP idiopática (maioria) e HAP hereditária
 - HAP induzida por fármacos ou toxinas
 - HAP associada com doença do tecido conectivo
 - HAP associada com HIV
 - HAP associada com hipertensão portal
 - Doença cardíaca congênita
 - Esquistossomose
- II. Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda
 - Disfunção sistólica e diastólica do VE
 - Doença valvar
 - Obstrução congênita/adquirida do trato de entrada/saída do coração esquerdo
 - Doenças do desenvolvimento pulmonar
- III. Hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares ou hipóxia
 - DPOC, DPI, doença com padrão misto restritivo/obstrutivo
 - Distúrbios respiratórios do sono e distúrbios de hypoventilação alveolar
 - Exposições crônicas a grandes altitudes
 - Doenças do desenvolvimento pulmonar
- IV. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
- V. Hipertensão pulmonar devida a mecanismos multifatoriais
 - Hematológico: anemia crônica, distúrbios mioproliferativos, esplenectomia
 - Sistêmico: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
 - Metabólico: doença de armazenamento de glicogênio, doença de Gaucher, doença da tireoide
 - Outros: obstrução tumoral, mediastinite por fibrose

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HAP, hipertensão arterial pulmonar; DPI, doença pulmonar inflamatória.,

De Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25)(suppl):D34–D41.

Fisiologia cardíaca

I. Introdução. O coração tem quatro câmaras, com duas bombas conectadas em série, cada uma composta de um átrio e de um ventrículo. Os átrios funcionam primariamente como um conduto para os ventrículos, mas eles também se contraem fracamente para facilitar o movimento do sangue para os ventrículos durante a fase de enchimento, a diástole. Os ventrículos servem como bombas durante a sístole para suprir a força principal que impulsiona o sangue através das circulação sistêmica e pulmonar. As fibras especializadas excitatórias e condutoras no coração mantêm o ritmo cardíaco e transmitem potenciais de ação pelo músculo cardíaco para iniciar a contração.

II. Anatomia cardíaca

A. Pericárdio é um saco fibroso que contém o coração e as porções proximais dos grandes vasos.

1. O espaço potencial entre o pericárdio visceral e o parietal normalmente contém 15 a 35 mL de líquido pericárdico. Agudamente, o pericárdio pode acomodar apenas uma pequena quantidade de líquido pericárdico sem alterações na pressão intrapericárdica. Quando a quantidade de líquido pericárdico excede a capacidade de reserva limitada, a pressão intrapericárdica aumenta agudamente com pequenas quantidades de líquido pericárdico, levando a tamponamento fisiológico.
2. Cronicamente, o pericárdio pode acomodar uma grande quantidade de líquido sem causar tamponamento, porque o seu tamanho e a complacência aumentam compensatoriamente.

B. Coração

1. O coração consiste em quatro câmaras. O átrio direito recebe sangue desoxigenado da veia cava superior (VCS), da veia cava inferior, do seio coronário e das veias cardíacas de Thebesio.
2. As cordas tendíneas são estruturas fibrocolagenosas que suportam os folhetos das válvulas tricúspide e mitral durante a sístole.

3. O átrio esquerdo normalmente é menor do que o átrio direito, mas tem paredes mais grossas.
4. O ventrículo esquerdo (VE) é uma estrutura em forma de cone que é mais longa e mais estreita do que o ventrículo direito (VD). A válvula aórtica consiste em três cúspides semilunares que são suportadas dentro dos três seios aórticos de Valsalva.

C. A circulação coronariana

1. Uma característica única da circulação coronariana é que o coração requer um fornecimento contínuo de oxigênio pelo fluxo sanguíneo coronário para que funcione. Em repouso, o miocárdio extrai cerca de 75% do oxigênio fornecido pelo fluxo sanguíneo coronário (mais do que qualquer outro tecido do corpo).
2. As artérias coronárias direita (ACD) e esquerda (ACE) se originam, respectivamente, da parte superior do seio de Valsalva direito e esquerdo e são os primeiros ramos da aorta (Fig. 15-1).
 - a. A ACD geralmente supre a maior parte do VD, uma pequena parte do aspecto diafragmático do VE, o átrio direito, parte do átrio esquerdo e o terço pósterio-inferior do septo interventricular.
 - b. A ACD dá origem à artéria descendente posterior (ADP). A dominância da artéria coronária é definida pela artéria que supre a ADP. Em 70% da população, a ADP é suprida pela

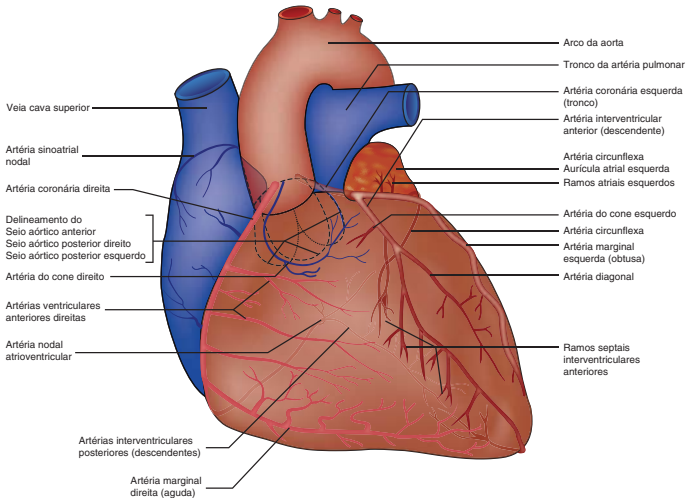


FIGURA 15-1 A circulação coronária.

ACD, e a circulação coronária é chamada de *direita dominante*. Em 10% da população, a ADP é suprida pela artéria circunflexa e é esquerda dominante.

3. O tronco da artéria coronária esquerda geralmente supre a parede livre do VE, uma faixa estreita do VD anteriormente, os dois terços anteriores do septo ventricular e a maior parte do átrio esquerdo.
 - a. Após sua origem no seio coronário esquerdo, o tronco da coronária esquerda passa pelo sulco atrioventricular esquerdo, onde ele se bifurca em artéria descendente anterior esquerda (DAE) e artéria circunflexa.
 - b. O primeiro ramo septal da DAE geralmente é direcionado para ablação no tratamento intervencionista para cardiomiopatia hipertrófica.

D. O sistema de condução cardíaca

1. O sistema de condução cardíaca consiste no nó sinoatrial (SA), no nó atrioventricular (AV), nos feixes AV, também conhecidos como feixes de His, nos ramos dos feixes e nas fibras de Purkinje (Fig. 15-2). O impulso cardíaco normalmente é iniciado no nó SA. Isso produz contração atrial, primeiro no átrio direito seguido pelo átrio esquerdo.
2. Do nó SA, o impulso é conduzido para o nó AV (suprido pela ACD) na grande maioria da população. O impulso elétrico cardíaco é retardado no nó AV cerca de um quinto de segundo antes de ser conduzido para o feixe de His e para os ventrículos.

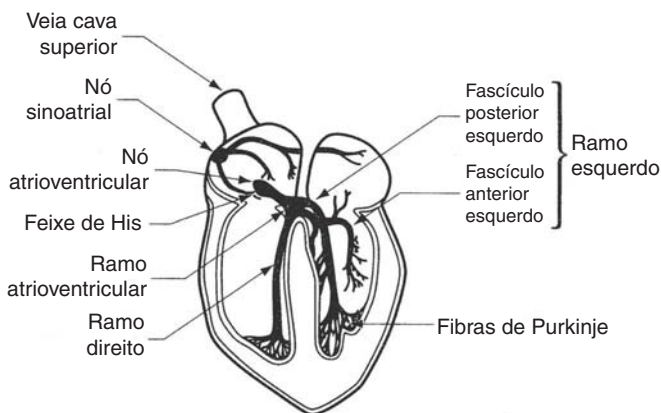


FIGURA 15-2 Sistema de condução cardíaca.

los, de modo que os átrios se contraem um pouco antes dos ventrículos para aumentar o enchimento diastólico final.

3. O feixe de His se ramifica em ramo direito e esquerdo. O ramo esquerdo se divide ainda em fascículo anterior e posterior. Os ramos dos feixes descem pelo septo ventricular, onde eles continuam como fibras de Purkinje que terminam estimulando diretamente a contração miocárdica.

III. Eletrofisiologia clínica e eletrocardiograma. Os líquidos corporais são bons condutores elétricos, tornando possível o registro da soma de potenciais de ação das células cardíacas na superfície do corpo. A monitorização contínua do eletrocardiograma (ECG) durante a anestesia é uma ferramenta essencial para detecção de isquemia miocárdica, arritmias e anormalidades do sistema de condução.

A. **Derivações do eletrocardiograma.** A atividade elétrica cardíaca geralmente é medida por eletrodos colocados na pele (derivações bipolares consistem em dois eletrodos, um positivo e um negativo, e derivações unipolares consistem em um eletrodo positivo [explorador] e um polo composto). A despolarização que se dirige para um eletrodo positivo produz uma deflexão positiva, e a que se dirige para longe dele produz uma deflexão negativa. Quando a onda de despolarização é perpendicular à derivação, é registrada uma deflexão bifásica (Fig. 15-3).

1. **Derivações dos membros.** As derivações-padrão dos membros (I, II e III) registram a diferença de potencial entre dois

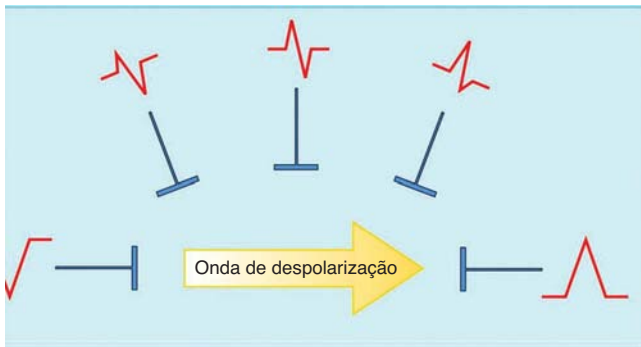


FIGURA 15-3 A onda de despolarização. A forma do complexo QRS em qualquer derivação depende da orientação do vetor de despolarização em relação à derivação. (De Meek S, Morris F. Introduction. I leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ*. 2002; 324[7334]:415-418.)

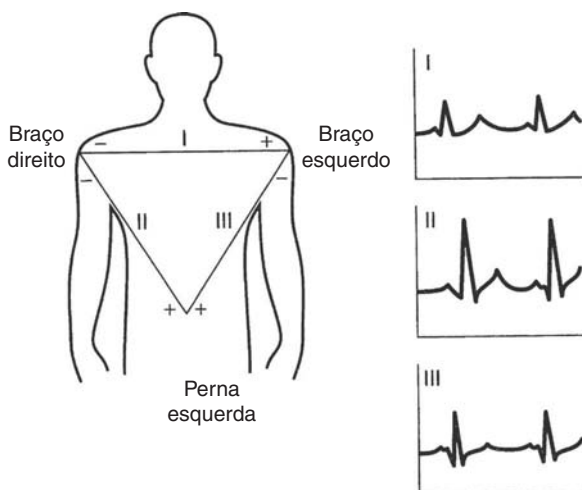


FIGURA 15-4 Derivações-padrão dos membros do eletrocardiograma e registros típicos.

pontos do corpo (Fig. 15-4). Na derivação I, os eletrodos são colocados no ombro esquerdo (positivo) e no ombro direito (negativo). Na derivação II, o eletrodo positivo está na perna esquerda, e o negativo, no ombro direito. Na derivação III, o eletrodo positivo está na perna esquerda, e o negativo, no braço esquerdo. As derivações dos membros formam o triângulo de Einthoven, que é usado junto com as derivações aumentadas dos membros para calcular o eixo elétrico do coração no plano frontal. A direção da despolarização dos átrios é paralela à derivação II, resultando em uma onda P proeminente nessa derivação.

2. **Derivações aumentadas dos membros** são similares às derivações-padrão dos membros, mas são unipolares (Fig. 15-5). O eletrodo positivo (explorador) para a voltagem aumentada do braço direito (aVR) está no ombro direito, para a voltagem aumentada do braço esquerdo (aVL), no ombro esquerdo, e para a voltagem aumentada do pé esquerdo (aVF), na perna esquerda.
3. **Derivações precordiais** (V_1 a V_6) são derivações unipolares que são colocadas na parede torácica, com o eletrodo explorador sobre um de seis pontos separados (Tabela 15-1).

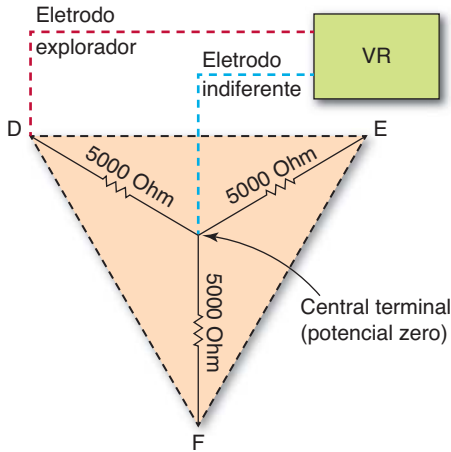


FIGURA 15-5 Circuito de derivação unipolar dos membros (VR).

- B. **O eixo eletrocardiográfico do coração** representa a direção global do impulso elétrico no coração e é produzido pela média de todos os potenciais de ação. Ele é dirigido para a esquerda devido à maior massa muscular do VE comparado com o VD (Fig. 15-6).
1. O desvio do eixo para a esquerda (hipertrofia ventricular esquerda) é definida como um eixo com menos de -30 graus, e o desvio do eixo para a direita (hipertrofia ventricular direita), como mais de 90 graus.
 2. Anormalidades na via de condução normal (bloqueios) no coração também causam alterações no eixo elétrico.

TABELA 15-1

Colocação das derivações precordiais

V_1	Quarto espaço intercostal na borda esternal direita
V_2	Quarto espaço intercostal na borda esternal esquerda
V_3	Equidistante entre V_2 e V_4
V_4	Quinto espaço intercostal na linha mesoclavicular esquerda
V_5	Quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda
V_6	Quinto espaço intercostal na linha mesoaxilar esquerda

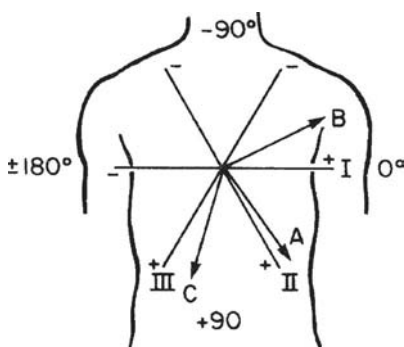


FIGURA 15-6 Eixo elétrico do coração determinado a partir das derivações dos membros no eletrocardiograma. No coração normal, o eixo elétrico é de aproximadamente 59 graus (A). O desvio do eixo para a esquerda leva o eixo elétrico para menos de 0 grau (B); o desvio do eixo para a direita está associado com um eixo elétrico de mais de 100 graus.

C. Sistemas de derivação do eletrocardiograma

1. O sistema de três derivações (sistema de ECG mais básico) consiste nas derivações (I, II e III) colocadas no braço direito, no braço esquerdo e na perna esquerda (fornece monitorização adequada para arritmias; seu uso para detecção de isquemia miocárdica é limitado). Para a detecção de isquemia miocárdica intraoperatória, V_5 tem a maior sensibilidade. A derivação II é superior para monitorar arritmias atriais.
2. É importante diferenciar artefatos de achados reais do ECG (os monitores modernos incorporaram filtros para processamento do sinal para minimizar a presença de artefatos elétricos).

D. Registro do eletrocardiograma

1. O ECG é registrado em um papel gráfico que consiste em quadrados de 1 mm com cada cinco quadrados separados por uma linha mais escura. Cada linha horizontal de 1 mm representa 0,04 segundo, e cada linha vertical de 1 mm representa 0,1 mV assumindo uma calibração adequada de 1 cm/1 mV e uma velocidade-padrão do papel de 2 mm por segundo. Portanto, a distância entre duas linhas escuras representa 0,2 segundo e 0,5 mV nos eixos horizontal e vertical, respectivamente.
2. A frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) pode ser calculada dividindo 60 pelo número de segundos ($= 0,04 \text{ segundos} \times \text{o número de quadrados pequenos}$) entre dois batimentos consecutivos.

3. A atividade elétrica que ativa a contração cardíaca é observada em um monitor como um gráfico de alteração de voltagem ao longo do tempo.
- E. **Deflexões eletrocardiográficas normais.** O impulso elétrico cardíaco é iniciado no nó sinoatrial (SA), que é localizado na junção da VCS com o átrio direito. Qualquer parte do sistema de condução pode despolarizar espontaneamente e iniciar um impulso, mas o nó SA normalmente tem a maior frequência de despolarização e é o marca-passo do coração. O impulso é transmitido por meio de vias intra-atriais, direita e esquerda, para o nó AV e então para o feixe de His, através das fibras de Purkinje para o subendocárdio ventricular, que causa a despolarização do miocárdio. A velocidade de condução é diferente entre as várias áreas do sistema, com a mais lenta através do nó AV produzindo sincronia atrioventricular para enchimento diastólico final ideal pela contração atrial. O ECG normal consiste em uma onda P (sístole atrial), um complexo QRS (sístole ventricular) e uma onda T (repolarização ventricular). A onda de repolarização atrial é obscurecida pelo complexo QRS mais amplo (Fig. 15-7).
1. A onda P representa a despolarização atrial e tem uma duração e amplitude normais de 0,08 a 0,12 segundos e menos de

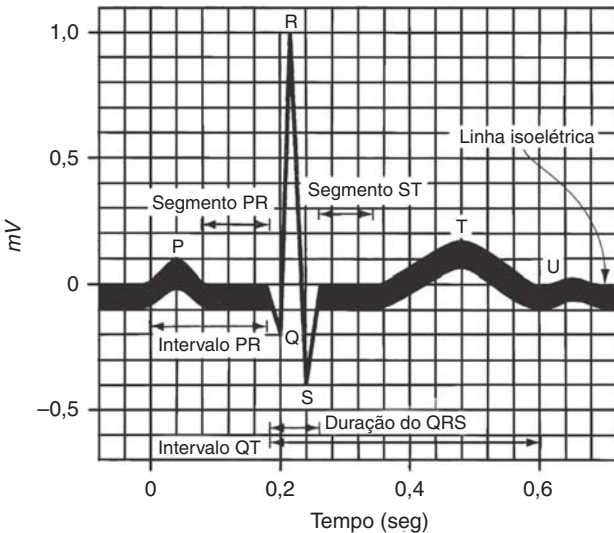


FIGURA 15-7 As ondas e intervalos normais no eletrocardiograma.

2,5 mm nas derivações dos membros. Uma onda P alargada significa aumento atrial.

2. **O intervalo PR** corresponde ao tempo do começo da despolarização atrial ao começo da despolarização ventricular. Ele é medido do início da onda P ao início do QRS. A duração normal do intervalo PR é de 0,12 a 0,2 segundos. O intervalo PR prolongado é chamado *bloqueio AV de (BAV) primeiro grau*.
3. **A onda Q** é definida como uma deflexão negativa inicial do QRS e geralmente está ausente nas derivações aVR, V₁ e V₂. Uma onda Q cuja amplitude é mais de um terço da onda R correspondente e a duração é maior do que 1 mm é indicativa de infarto do miocárdio.
4. **O complexo QRS** é causado pela despolarização dos ventrículos e normalmente tem uma duração de menos de 0,10 segundos.
 - a. Uma duração prolongada do QRS pode ser devida à hipertrofia ventricular esquerda (HVE), comprometimento da condução ventricular (bloqueio de ramo), batimentos iniciados fora do sistema de condução passando por vias anormais de condução (síndrome de Wolff-Parkinson-White).
 - b. Normalmente, a amplitude do QRS aumenta gradualmente nas derivações precordiais de V₁ a V₅ (chamada *progressão da onda R*).
5. **O segmento ST** começa quando todas as células miocárdicas são despolarizadas (final do QRS) e termina quando a repolarização começa (onda T). Ele normalmente é isoeletrico, e a elevação ou depressão de mais de 1 mm da linha de base pode indicar isquemia miocárdica. A hipercalemia e a pericardite também podem causar elevação de ST.
6. **A onda T** é causada pela repolarização dos ventrículos e geralmente está na mesma direção do QRS. O retardo da condução dos impulsos cardíacos através dos ventrículos (despolarização prolongada), como ocorre com isquemia miocárdica, bloqueio de ramo ou batimentos ventriculares ectópicos, pode resultar em polaridade da onda T oposta ao complexo QRS.
 - a. Ondas T simétricas ou profundamente invertidas podem ser indicativas de isquemia miocárdica.
 - b. Ondas T apiculadas podem estar presentes na hipercalemia, no HVE e na hemorragia intracraniana (HIC).

7. **O intervalo QT** inclui a despolarização e a repolarização ventricular (é medido do começo do QRS até o final da onda T e varia em duração de acordo com a frequência cardíaca [FC]).

IV. Fisiologia cardíaca

- A. **O miocárdio** é um tecido muscular estriado involuntário no coração entre o epicárdio e o endocárdio. As proteínas estruturais primárias do músculo cardíaco são os filamentos de actina e miosina, que se interdigitam e deslizam uma sobre a outra durante a contração de modo similar ao músculo esquelético.
- B. **Potencial de ação cardíaco.** No início do potencial de ação em um cardiomiócito, a membrana celular se despolariza à medida que o potencial transmembrana se eleva de -85 mV para +20 mV. A membrana permanece despolarizada por cerca de 0,2 segundos, a fase de platô, que então é seguida por uma rápida repolarização. Durante a fase de platô, os cardiomiócitos não podem ser reestimulados por cerca de 0,25 a 0,30 segundos, chamado de *período refratário*. Isso é seguido por 0,05 segundos adicionais pelo período refratário relativo, no qual o miocárdio só pode ser estimulado por um forte sinal excitatório.

V. Controle da função cardíaca

A. Controle neural

1. A função cardíaca é controlada pelo sistema nervoso autônomo (SNA) por meio de receptores adrenérgicos e de acetilcolina muscarínicos, que modulam o débito cardíaco (DC) influenciando a FC e a contração miocárdica. Os átrios são inervados por ambos os sistemas nervosos, simpático e parassimpático, mas os ventrículos são supridos principalmente pelo sistema nervoso simpático (SNS) (Fig. 15-8).
 2. A estimulação máxima do SNS pode aumentar o DC em cerca de 100% acima do normal. Por outro lado, a estimulação máxima do sistema nervoso parassimpático diminui a força contrátil ventricular em apenas cerca de 30%, uma vez que a inervação vagal é escassa nos ventrículos.
- B. **Controle hormonal.** Os hormônios secretados pelos cardiomiócitos incluem o peptídeo natriurético, a adrenomedulina, a aldosterona e a angiotensina II. A proteína natriurética atrial (ANP) e a do tipo B (BNP) são liberadas pelos átrios e ventrículos em resposta ao maior estiramento da parede da câmara. O sistema renina-angiotensina é um regulador importante do sistema cardiovascular.

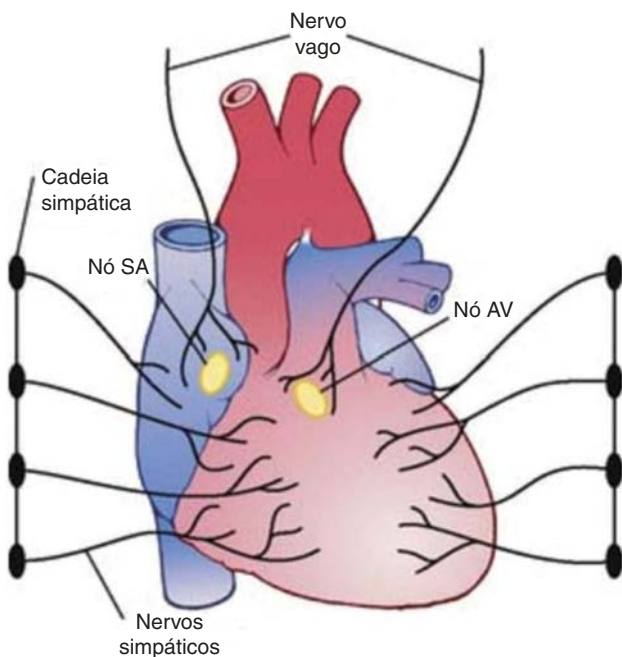


FIGURA 15-8 Nervos cardíacos: simpático e parassimpático.

VI. Ciclo cardíaco

- A. **Eventos elétricos e mecânicos.** O ciclo cardíaco é uma série de eventos eletromecânicos coordenados que resultam na ejeção de sangue do coração para os grandes vasos (Fig. 15-9). O traçado da pressão atrial, ou onda venosa central, começa com uma onda “a” que corresponde à contração atrial ao final da diástole. A onda “c” representa a sístole ventricular em cujo tempo a pressão atrial direita aumenta discretamente à medida que o VD se contrai contra uma válvula tricúspide fechada. O descenso “y” representa uma queda na pressão atrial direita à medida que a válvula tricúspide se abre e o VD se enche na diástole (Fig. 15-10).

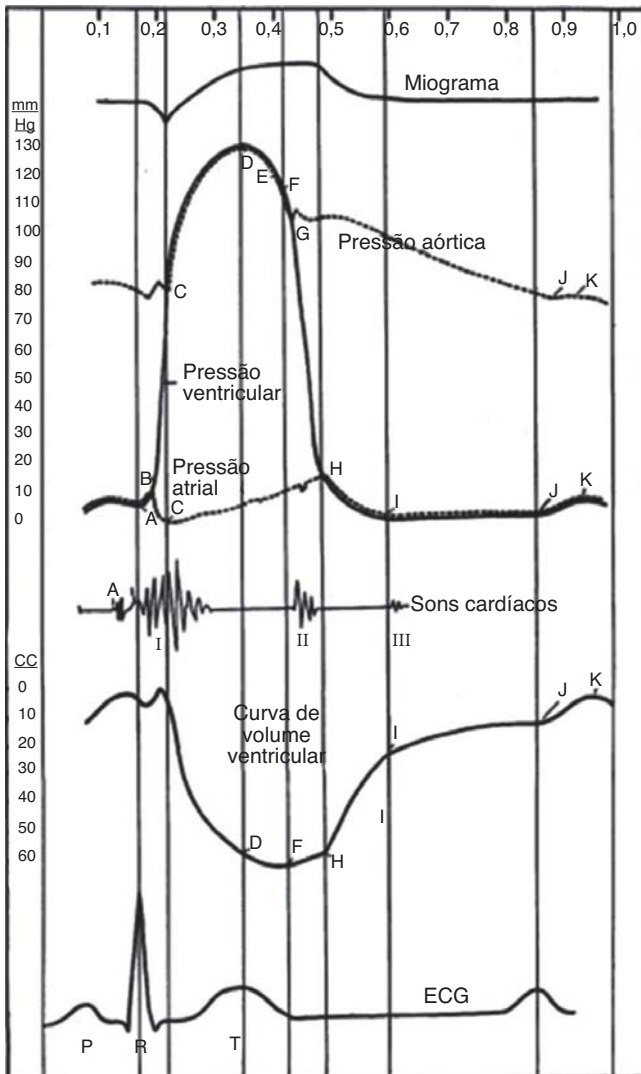


FIGURA 15-9 Ciclo cardíaco: eventos mecânicos, elétricos e acústicos. (De Wiggers CJ. Dynamics of ventricular contraction under abnormal conditions. *Circulation*. 1952;5 [3]:321-348.)



FIGURA 15-10 Onda venosa central. (De Pittman J, Ping JS, Mark JB. Arterial and central venous pressure monitoring. *Int Anesthesiol Clin.* 2004;42[1]:13-30.)

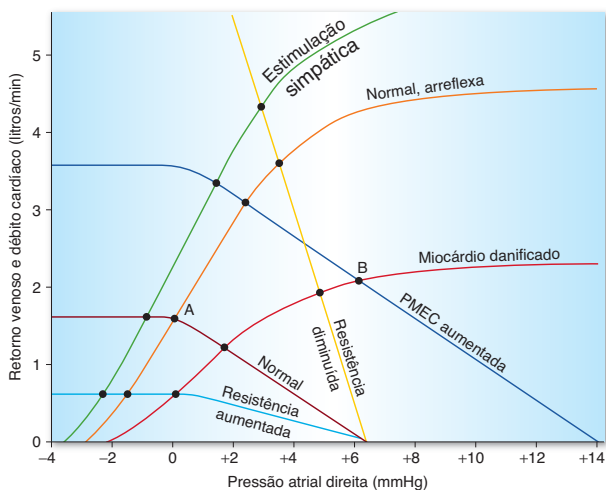


FIGURA 15-11 Determinantes do débito cardíaco. PMEC, pressão média de enchimento circulatório. (De Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev.* 1955;35[1]:123-129.)

B. Desempenho miocárdico, pré-carga e pós-carga (Fig. 15-11).

1. A pós-carga se refere à resistência ou pressão contra a qual o ventrículo se contrai. A obstrução mecânica, como a estenose aórtica, aumenta a pós-carga e afeta adversamente o desempenho miocárdico. Intervenções farmacológicas, como a administração de fenilefrina, podem aumentar a pós-carga, bem como aumentar a resistência vascular sistêmica (RVS). A pós-carga, na sua interpretação mais simples, frequentemente se refere à pressão arterial média (PAM).
2. As curvas de volume-pressão do VE podem ser usadas para demonstrar como as alterações na pré-carga e na pós-carga afetam o volume sistólico (VS) e as relações pressão-volume sistólica final e diastólica final. A alça completa representa um único ciclo cardíaco, com o volume no eixo x e a pressão no eixo y (Fig. 15-12 A-C).

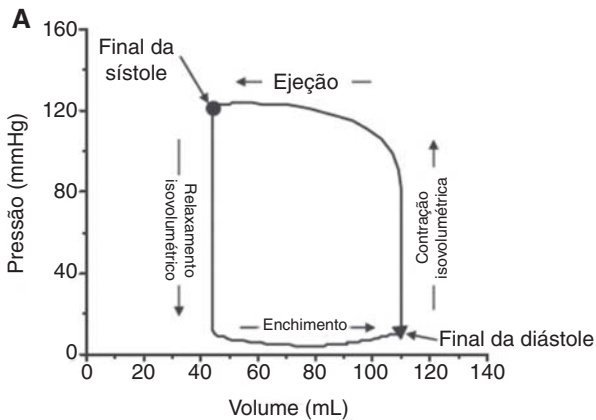


FIGURA 15-12 A: Curva de pressão-volume de um único ciclo cardíaco. B: Uma redução na pressão de enchimento ventricular causa um desvio na curva em direção a uma função sistólica final e diastólica final mais baixa. C: Quando a pós-carga é aumentada, a curva se torna mais estreita e mais longa. RPVDF, relação pressão-volume diastólica final; Ees, declive da RPSF linear; RPSF, relação pressão-volume sistólica final; V_0 , interseção do eixo de volume. (De Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289[2]:H501-512.) (continua)

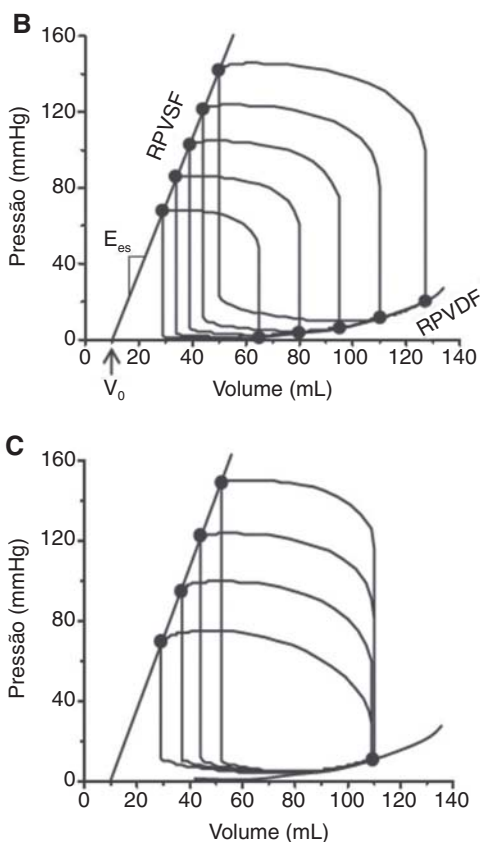


FIGURA 15-12 (continuação)

- C. **Cálculos hemodinâmicos** (Tabelas 15-2 e 15-3). O débito cardíaco (DC) é igual à FC multiplicada pelo volume sistólico (VS) e $VS = \text{volume diastólico final} - \text{volume sistólico final}$. A PAM é igual a dois terços da pressão arterial diastólica (PAD) mais um terço da pressão arterial sistólica (PAS). A PAM também é o DC multiplicado pela RVS.

TABELA 15-2**Equações hemodinâmicas**

$$DC = FC \times VS$$

$$IC = DC / ASC$$

$$VS = VDF - VSF$$

$$PAM = DC \times RVS$$

$$PAM = 2/3 PD + 1/3 PS$$

$$RVS = [(PAM - PVC) / DC] \times 80$$

$$RVP = [(PAP \text{ média} - P \text{ cunha}) / DC] \times 80$$

DC, débito cardíaco; FC, frequência cardíaca; VS, volume sistólico; IC, índice cardíaco; ASC, área de superfície corporal; VDF, volume diastólico final; VSF, volume sistólico final; PAM, pressão arterial média; RVS, resistência vascular sistêmica; PVC, pressão venosa central; RVP, resistência vascular pulmonar; PAP, pressão da artéria pulmonar; PS, pressão sistólica; PD, pressão diastólica.

VII. Fisiopatologia

- A. A doença cardíaca isquêmica se refere à aterosclerose das artérias coronárias que obstrui o fluxo sanguíneo para o miocárdio, resultando em sintomas estáveis, que podem ser manejados clinicamente, ou síndromes coronarianas agudas (SCAs) instáveis, que podem necessitar de intervenção mais invasiva, como revascularização por

TABELA 15-3**Valores hemodinâmicos normais**

$$IC = 2,4 \text{ L/min}$$

$$DC = 5\text{--}7 \text{ L/min}$$

$$VS = 70\text{--}90 \text{ ml (1 mL/kg)}$$

$$PAM = 60\text{--}90 \text{ mmHg}$$

$$PVC = 5\text{--}10 \text{ mmHg}$$

$$RVS = 800\text{--}1.200 \text{ dina/s/cm}^5$$

$$RVP = < 250 \text{ dina/s/cm}^5$$

$$POAP = 6\text{--}12 \text{ mmHg}$$

$$PAP \text{ média} = 10\text{--}20 \text{ mmHg}$$

PAM, pressão arterial média; PVC, pressão venosa central; RVS, resistência vascular sistêmica; RVP, resistência vascular pulmonar; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAP, pressão da artéria pulmonar; IC, índice cardíaco; DC, débito cardíaco; VS, volume sistólico. SCAs incluem as três entidades seguintes: angina instável, infarto do miocárdio sem elevação de ST (IMEST) e infarto do miocárdio com elevação de ST (IMEST).

intervenção coronária percutânea, ou cirurgia por *bypass* de artéria coronária.

1. O desenvolvimento de aterosclerose é um processo inflamatório mediado por leucócitos aderentes (fagócitos e linfócitos T), citocinas e células do músculo liso que geram placas necróticas ricas em lipídeos. Os fatores de risco para doença isquêmica do coração incluem hipertensão, tabagismo, hiperlipidemia e obesidade abdominal.
 2. O manejo clínico da doença cardíaca isquêmica estável começa com redução de fator de risco. O β -bloqueio tem mostrado conferir um benefício na sobrevida em pacientes com infarto do miocárdio prévio ou uma baixa fração de ejeção e diminui o consumo de oxigênio miocárdico. As estatinas estão indicadas por seus efeitos redutores de lipídeos e propriedades anti-inflamatórias.
- B. **A insuficiência cardíaca (IC)** é uma síndrome clínica complexa que resulta de qualquer comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção sanguínea (Tabela 15-4).
1. O fator de risco mais importante para IC diastólica é hipertensão. A IC diastólica é mais comum em idosos, mulheres e obesos e atualmente superou a IC sistólica como o principal tipo de insuficiência cardíaca.
 2. A IC com fração de ejeção reduzida ocorre em pacientes com fração de ejeção menor do que 40%. Os pacientes frequentemente têm disfunção diastólica concomitante. Um dos principais fatores de risco de IC com fração de ejeção reduzida é a doença arterial coronariana (DAC).
 3. As modalidades de tratamento variam de medicação via oral (VO) até inotrópicos intravenosos (IV) a equipamentos de assistência mecânica. Diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e β -bloqueadores têm sido a base do tratamento clínico.
 4. Os pacientes com IC sistólica descompensada podem necessitar de terapia inotrópica positiva com milrinona, dobutamina ou epinefrina. Métodos mais invasivos para suportar o ventrículo em falência incluem balão de contrapulsção intra-aórtica, equipamentos de assistência ventricular e transplante cardíaco.
- C. **Doença cardíaca valvar**
1. **A estenose aórtica** é a doença cardíaca valvar mais comum em pacientes idosos. A apresentação típica é de dor torácica, síncope ou dispneia (IC). Mesmo com artérias coronárias normais, os pacientes estão em risco de isquemia subendocárdica devido à gravidade de HVE.
 - a. A otimização hemodinâmica desses pacientes, especialmente durante a indução anestésica, inclui a manutenção

TABELA 15-4**Estágios ACCF/AHA de insuficiência cardíaca e classificação funcional da NYHA**

Estágio da IC da ACC/AHA	Classificação funcional da NYHA
A Em alto risco de IC, mas sem doença cardíaca estrutural ou sintomas de IC	Nenhum
B Doença cardíaca estrutural, mas sem sinais ou sintomas de IC	I Sem limitação de atividade física. A atividade física cotidiana não causa sintomas de IC
C Doença cardíaca estrutural com sintomas prévios ou atuais de IC	I Sem limitação de atividade física. A atividade física cotidiana não causa sintomas de IC II Discreta limitação de atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física cotidiana resulta em sintomas de IC III Acentuada limitação de atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade menos do que cotidiana causa sintomas de IC IV Incapaz de executar qualquer atividade física sem sintomas de IC ou sintomas mesmo em repouso
D IC refratária necessitando intervenções especializadas	IV Incapaz de executar qualquer atividade física sem sintomas de IC ou sintomas mesmo em repouso

IC, insuficiência cardíaca. ACCF, American College of Cardiology Foundation; AHA, American Heart Association; IC, insuficiência cardíaca; NYHA, New York Heart Association. (De Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.)

- de uma pré-carga adequada, de uma PAM mais alta e de uma FC mais baixa.
- b. Isso permite um maior tempo de enchimento ventricular no coração não complacente enquanto mantém uma perfusão sistêmica aceitável para compensar o gradiente de pressão transvalvular aumentado e o DC relativamente fixo.
- 2. A insuficiência aórtica pode ser aguda como resultado de trauma, endocardite ou dissecção. Com a regurgitação crônica, o ventrículo tem tempo de compensar com dilatação e aumento

da complacência diastólica. Isso não ocorre quando a regurgitação ocorre agudamente. A insuficiência aórtica crônica é caracterizada por sobrecarga de volume e pressão do VE.

D. **A estenose mitral** é causada mais frequentemente por doença cardíaca reumática.

1. Os sintomas relacionados com a estenose mitral são secundários à sobrecarga de volume e pressão da circulação pulmonar devido à obstrução fixa ao enchimento de VE.
2. As metas hemodinâmicas incluem evitar taquicardia, com redução adicional do tempo de enchimento diastólico. Quaisquer fatores que aumentem a hipertensão pulmonar devem ser evitados.

E. **Regurgitação mitral**

1. As etiologias da válvula mitral incluem causas degenerativas, reumáticas, congênitas e distúrbios relacionados à doença das artérias coronárias, endocardite ou trauma.
2. Pacientes com regurgitação mitral grave desenvolvem sintomas relacionados à sobrecarga de volume do átrio esquerdo que podem resultar em fibrilação atrial (FA) e hipertensão pulmonar secundária.

VIII. Arritmias cardíacas. Durante o período perioperatório, podem ocorrer alterações que desencadeiam arritmias cardíacas (é importante monitorar a presença de arritmias nesse momento).

A. **Etiologia.** As arritmias cardíacas perioperatórias são mais prováveis de ocorrer em pacientes com doença cardíaca pré-existente (DAC, doença cardíaca valvar ou cardiomiopatias). Desequilíbrios fisiológicos transitórios durante o período perioperatório tornam o coração mais suscetível a anormalidades na automaticidade das células de marca-passo, na excitabilidade das células miocárdicas e na condução do impulso cardíaco (Tabela 15-5).

TABELA 15-5

Fatores que contribuem para desequilíbrios que predisõem a arritmias cardíacas

Liberção de catecolaminas (laringoscopia, intubação traqueal)
 Anormalidades eletrolíticas, alterações na PaO_2 , PaCO_2 , pH
 Fármacos (anestésicos inalatórios, succinilcolina, combinações anticolinesterase-anticolinérgico, cetamina)
 Bloqueio do SNS (anestésico local subaracnoide)
 Estimulação direta do coração durante procedimentos cardiotorácicos

B. Mecanismos da arritmia

1. **Automaticidade.** Qualquer célula do sistema de condução cardíaco pode deflagrar seu próprio potencial de ação e agir como um marca-passo. Normalmente, a maior velocidade de despolarização espontânea ocorre no nó SA, tornando-o o marca-passo dominante do coração. A automaticidade anormal de qualquer parte do sistema de condução pode levar a arritmias.
2. **Excitabilidade** é a capacidade da célula cardíaca de responder a um estímulo com despolarização. Uma medida da excitabilidade é a diferença entre o potencial de repouso transmembrana e o potencial limiar da célula. Quanto menor a diferença entre esses potenciais, mais excitável ou irritável é a célula.
3. **Marca-passo ectópico**
 - a. Um marca-passo ectópico (foco anormal) se manifesta como uma contração prematura do coração que ocorre entre batimentos normais.
 - b. O nó AV e o feixe de His são as áreas mais comuns para a presença de um marca-passo ectópico.
 - c. Os impulsos gerados fora do nó SA seguem uma via diferente no sistema de condução (geralmente mais lento), gerando uma alteração na configuração do QRS no ECG.

IX. Tipos de arritmias (Tabela 15-6)**A. Bloqueio cardíaco**

1. O BAV cardíaco de primeiro grau é considerado presente quando ainda há uma condução AV um-para-um, mas o intervalo PR é maior do que 0,2 segundo com uma FC normal (Fig. 15-13).
2. O BAV de segundo grau está presente quando alguma condução AV ainda está presente, mas não ocorre a cada batimento

TABELA 15-6**Diagnóstico de arritmias cardíacas com o eletrocardiograma**

- As ondas P estão presentes? Qual é a sua relação com os complexos QRS?
- As amplitudes, as durações e os contornos das ondas P, intervalos PR, complexos QRS e intervalos QT são normais?
- Durante uma taquicardia, o RP é longo e o intervalo PR é curto (ou vice-versa)?
- Qual é a frequência de descarga atrial? e ventricular? São iguais ou diferentes?
- Os intervalos PP e RR são regulares ou irregulares?

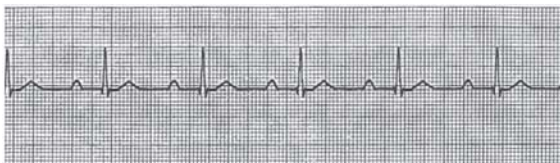


FIGURA 15-13 Bloqueio atrioventricular de primeiro grau.

(classificado como bloqueio cardíaco Mobitz tipo I [fenômeno de Wenckebach] ou Mobitz tipo II) (Figs. 15-14 e 15-15).

- a. O fenômeno de Wenckebach é caracterizado por um prolongamento progressivo a cada batimento do intervalo PR até que a condução do impulso cardíaco é interrompida completamente, e uma onda P é registrada sem um complexo QRS subsequente. Após esse batimento ausente, o ciclo se repete.
- b. O bloqueio cardíaco tipo II é a ocorrência de um impulso atrial não conduzido sem uma alteração prévia no intervalo PR e é considerado um grau maior de BAV do que o Mobitz tipo I.
3. O BAV de terceiro grau está presente quando não há condução de batimentos dos átrios para os ventrículos. As ondas P estão dissociadas dos complexos QRS e a FC depende da velocidade intrínseca de descarga do marca-passo ectópico, além do local do bloqueio de condução.
 - a. Se o marca-passo ectópico estiver próximo ao nó AV, os complexos QRS parecem normais, e a FC é geralmente de 40-60 batimentos por minuto (Fig. 15-16). Quando o local do bloqueio é infranodal, o marca-passo de escape ventricular frequentemente tem uma frequência de descarga menor do que 40 batimentos por minuto, e os complexos QRS são amplos, lembrando um bloqueio de ramo (Fig. 15-17).



FIGURA 15-14 Mobitz tipo I (Wenckebach). (De Lange Instant Access EKG's and Cardiac Studies, Anil Patel.)



FIGURA 15-15 Mobitz tipo II. (De Lange Instant Access EKG's and Cardiac Studies, Anil Patel.)

- b. O tratamento de pacientes com BAV de terceiro grau geralmente requer a inserção de um marca-passo artificial permanente. O suporte temporário pode ser fornecido com a infusão IV de isoproterenol (marca-passo cardíaco químico) ou marca-passo artificial transvenoso.
 - c. O manejo perioperatório seguro de pacientes com equipamentos implantados de controle de ritmo, como marca-passos e desfibriladores cardioversores implantáveis (DCI), requer uma compreensão básica da classificação, da função e do manejo de emergência desses equipamentos.
- 4. Bloqueio de ramo**
- a. O bloqueio da condução do impulso através dos ramos direito ou esquerdo resulta em um retardo na ativação do ventrículo correspondente, chamado *bloqueio de ramo*, que pode ser completo ou incompleto. O hemibloqueio ou bloqueio fascicular se refere ao bloqueio do fascículo anterior ou posterior do ramo esquerdo.
 - b. O bloqueio de ramo esquerdo é clinicamente significativo, e a doença cardíaca deve ser excluída.
 - c. O bloqueio de ramo direito é visto comumente em indivíduos saudáveis, mas pode ser causado por aumento do VD por condições como doença pulmonar crônica, defeito no septo atrial ou embolia pulmonar (EP).



FIGURA 15-16 Bloqueio atrioventricular de terceiro-grau que ocorre ao nível do nó atrioventricular (os complexos QRS são estreitos). Não há relação entre as ondas P e os complexos QRS.

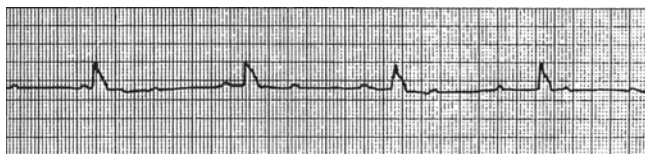


FIGURA 15-17 Bloqueio atrioventricular de terceiro grau que ocorre em nível infranodal (os complexos QRS são amplos).

B. Reentrada

1. Um circuito de reentrada é o mecanismo mais provável para taquicardia supraventricular (TSV), *flutter* atrial, fibrilação atrial (FA), contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV).
2. Circuitos de reentrada podem ser eliminados por meio de aceleração da condução nos tecidos normais, de modo que os impulsos cardíacos atinjam seu local inicial de origem quando as fibras ainda estiverem refratárias ou prolongando o período refratário das células normais, para que os impulsos que retornam não possam entrar.

C. Síndrome de pré-excitação

1. A síndrome de pré-excitação está presente quando impulsos atriais contornam o nó AV através de uma via de condução anormal para produzir excitação prematura dos ventrículos.
2. A via de condução acessória mais comum que produz uma conexão direta (alça anatômica) do átrio para o ventrículo é conhecida como feixe de Kent (geralmente, do átrio esquerdo para o VE) (Tabela 15-7).
3. A eliminação da via de condução patológica pode ser obtida por meio de ablação por cateter de radiofrequência.

D. A taquicardia sinusal geralmente é definida como um ritmo sinusal com FC de repouso acima de 100 bpm. Uma causa comum de taquicardia sinusal é a estimulação do SNS, como pode ocorrer durante um estímulo nocivo na presença de baixas concentrações de fármacos anestésicos.

E. A bradicardia sinusal geralmente é definida como um ritmo sinusal com FC de menos de 60 bpm e pode ser causada por estimulação do sistema nervoso parassimpático (vagal) do coração, hipóxia e medicações.

F. Arritmia sinusal (variação normal da frequência do nó SA) está presente durante a respiração normal com FC (intervalos R-R) variando cerca de 5% durante várias fases do ciclo respiratório de repouso (durante a inspiração, a FC aumenta, e durante a expiração,

TABELA 15-7**Vias acessórias e síndromes de pré-excitação**

	Conexões
Feixe de Kent	Átrio para ventrículo
Feixe de Mahaim	Nó atrioventricular para ventrículo
Fibra átrio-hissiana	Átrio para feixe de His
Fibra de James	Átrio para nó atrioventricular

Adaptada de Atlee JL. Perioperative cardiac dysrhythmias: diagnosis and management. *Anesthesiology*. 1997;86:1397-1424.

diminui). Em condições perioperatórias, a arritmia sinusal em geral é transitória e frequentemente é causada por desequilíbrio no SNA como resultado de uma intervenção (anestesia espinal ou peridural, laringoscopia, estimulação cirúrgica) ou por efeitos de fármacos sobre o nó SA.

- G. **As contrações atriais prematuras** são reconhecidas por uma onda P anormal e um intervalo PR encurtado ou prolongado. As contrações atriais prematuras geralmente são benignas e, com frequência, ocorrem em indivíduos sem doença cardíaca.
- H. **Contrações nodais (juncionais) prematuras** são caracterizadas pela ausência de ondas P e intervalos PR normais precedendo os complexos QRS. Contrações ventriculares juncionais são menos comuns do que as contrações prematuras atriais e ventriculares e podem ser vistas em condições normais.
- I. **Taquicardia paroxística nodal (juncional)** lembra a taquicardia paroxística atrial, exceto que ondas P podem preceder, seguir ou ser obscurecidas pelo complexo QRS (comum após cirurgia cardíaca).
- J. **Taquicardia atrial paroxística**, que ocorre frequentemente em indivíduos saudáveis em outros aspectos, é causada por descargas rítmicas rápidas de impulsos de um marca-passo ectópico atrial. O ritmo no ECG é regular, e as ondas P são anormais, frequentemente invertidas, indicando um local de origem que não o nó SA. Em geral, a instalação de taquicardia atrial paroxística é abrupta e pode terminar subitamente com o marca-passo retornando para o nó SA. A taquicardia atrial paroxística pode ser terminada por estimulação do sistema nervoso parassimpático do coração com fármacos ou por massagem do seio carotídeo.
- K. **A fibrilação atrial** é caracterizada por complexos QRS normais que ocorrem em uma frequência irregularmente irregular na ausência de ondas P identificáveis (Fig. 15-18). O VS está reduzido durante a



FIGURA 15-18 Fibrilação atrial.

FA devido à perda de contração atrial. Um déficit de pulso (FC por palpação é menor do que o do ECG) reflete a incapacidade de cada contração ventricular ejetar VS suficiente para produzir um pulso periférico detectável.

1. Há um risco anual estimado de 5% de tromboembolia em pacientes com FA que não são tratados com anticoagulantes.
 2. O tratamento inclui terapia para controle da frequência, cardioversão por corrente direta, cardioversão farmacológica (flecainida, dofetilida, propafenona, ibutilida e amiodarona)*, ablação por cateter e procedimento cirúrgico de Maze.
- L. **O flutter atrial** é uma contração regular dos átrios em uma frequência de 250 a 300 batimentos por minuto e, no ECG, é caracterizado por uma condução 2:1, 3:1 ou 4:1 dos impulsos atriais para os ventrículos. O *flutter* atrial é visto comumente em pacientes com doença pulmonar crônica, cardiomiopatia dilatada, miocardite, intoxicação por etanol e tireotoxicose. O tratamento é similar ao da FA.
- M. **Contrações ventriculares prematuras** resultam de reentrada ou um marca-passo ectópico nos ventrículos e não são precedidas por uma onda P. Elas são classificadas como unifocais ou multifocais com base na morfologia do QRS, dependendo do número de locais de início. O complexo QRS do ECG é alargado porque o impulso cardíaco é conduzido através do músculo ventricular de condução lenta ou de uma via de condução anormal (Fig. 15-19).
1. Uma pausa compensatória após uma contração ventricular prematura ocorre porque o próximo estímulo do nó SA atinge o ventrículo durante o seu período refratário.
 2. As contrações ventriculares prematuras frequentemente refletem doença cardíaca significativa (isquemia miocárdica, doença cardíaca valvar, estado de catecolaminas elevadas, hi-

* N. de R.T. Flecainida (antiarrítmico de classe I), dofetilida e ibutilida (antiarrítmicos de classe III) não estão disponíveis comercialmente no Brasil.

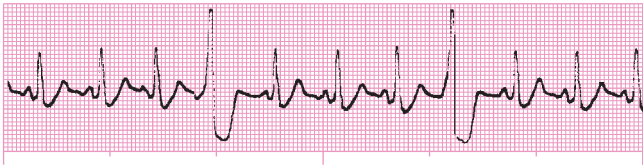


FIGURA 15-19 Contrações ventriculares prematuras multifocais.

póxia, hipercapnia, cocaína, álcool, cafeína, anormalidades eletrolíticas e medicações).

3. O tratamento das contrações ventriculares prematuras inclui a remoção dos fatores desencadeantes, β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, lidocaína, amiodarona e ablação por radiofrequência, dependendo dos sintomas.
- N. A **taquicardia ventricular (TV)** no ECG lembra uma série de contrações ventriculares prematuras que ocorrem em uma frequência rápida (200-300 bpm) e regular (Fig. 15-20). Ela é classificada como monomórfica ou polimórfica e predispõe à FV.
1. As causas comuns de TV são isquemia miocárdica, cardiomiopatia, anormalidades eletrolíticas (potássio, magnésio, cálcio) e prolongamento do QT. A TV não sustentada pode ser definida como três ou mais batimentos ventriculares consecutivos em uma frequência maior do que 100 bpm durando menos de 30 segundos; geralmente, é assintomática.
 2. A TV sustentada geralmente leva à instabilidade hemodinâmica e necessita da finalização com cardioversão elétrica.
- O. A **fibrilação ventricular (FV)** é caracterizada no ECG por uma linha ondulada irregular com voltagens que variam de 0,25 a 0,5 mV (Fig. 15-21). Há uma total ausência de contrações coordenadas com cessação de qualquer atividade de bomba efetiva e desaparecimento de pulso detectável e pressão arterial sistêmica.

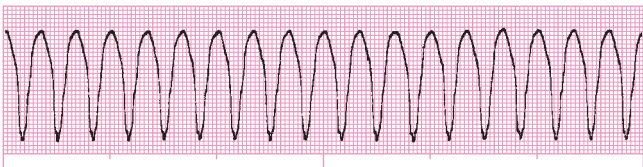
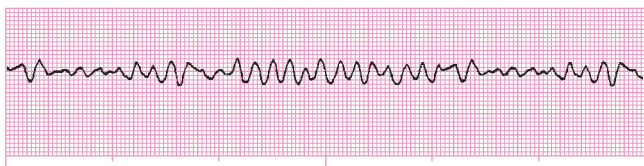


FIGURA 15-20 Taquicardia ventricular.

Fibrilação ventricular grosseira



Fibrilação ventricular fina

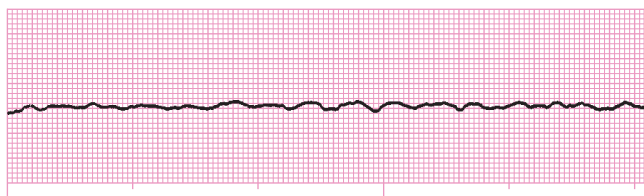


FIGURA 15-21 Fibrilação ventricular.

1. O único tratamento eficaz da FV é a aplicação de corrente elétrica direta aos ventrículos (desfibrilação), que despolariza simultaneamente todo o músculo ventricular. Essa despolarização permite o início de um marca-passo cardíaco remoto do foco irritável responsável pela FV.
2. A ressuscitação cardiopulmonar (RCP) deve ser iniciada até que o desfibrilador se torne disponível. A taxa de sobrevivência da FV pode cair 7 a 10% para cada minuto que a desfibrilação é retardada.
3. É importante identificar os pacientes em risco de FV e colocá-los em Cardiodesfibrilador implantável profilático.

Fisiologia renal

I. Introdução. Os rins têm um papel central na manutenção da homeostasia do corpo (estabilizar a composição eletrolítica do líquido extracelular [LEC], manter o equilíbrio acidobásico, regular o estado volumétrico e a pressão arterial [PA], secretar eritropoetina e renina, excretar toxinas e resíduos metabólicos). Estas funções envolvem interações complexas dentro dos rins e com outros sistemas orgânicos e são alteradas frequentemente durante a anestesia.

II. Estrutura e função renal

A. Anatomia básica do rim. Cada rim tem uma porção externa (córtex) e uma porção interna (medula). As artérias renais se originam da aorta abdominal, e as veias renais direcionam o fluxo sanguíneo para a veia cava inferior. Os rins são inervados proeminentemente pelo sistema nervoso simpático (SNS), de T4 a T12. O néfron é a unidade funcional do rim (Fig. 16-1).

1. O glomérulo

a. Os glomérulos são encontrados no córtex renal e consistem em um novelo de capilares cercados pela cápsula de Bowman, a terminação dilatada do túbulo renal. Os capilares glomerulares são interpostos unicamente entre dois conjuntos de arteríolas. O sangue flui das arteríolas aferentes através dos capilares glomerulares e depois para as arteríolas eferentes. A pressão nos capilares glomerulares produz a filtração de água e substâncias de baixo peso molecular para dentro da cápsula de Bowman e do sistema tubular renal.

b. **Taxa de filtração glomerular (TFG)** é o volume de filtrado glomerular coletivo formado ao longo do tempo. Como 99% dos 180 litros de filtrado glomerular são reabsorvidos, o débito urinário diário é de 1 a 2 litros. Os rins têm um

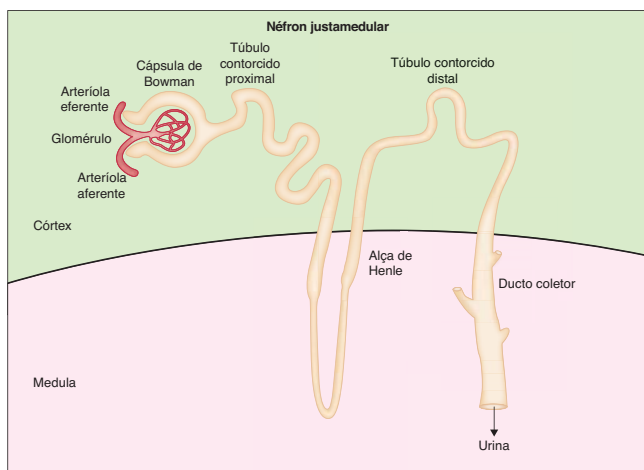


FIGURA 16-1 Representação esquemática de um néfron justamedular.

mecanismo autorregulatório para modular o efeito da pressão arterial média (PAM) sobre a TFG (uma pressão de filtração quase constante leva a uma TFG consistente por toda uma faixa de PAM, permanecendo relativamente constante entre PAM de 60 e 160 mmHg).

2. **O túbulo renal** (ver Fig. 16-1)

B. **O filtrado glomerular** é convertido em urina ao longo do curso do túbulo renal (Tabela 16-1).

1. O processo de reabsorção determina o volume de urina formado, enquanto a secreção é particularmente importante na determinação da natureza da urina, como a concentração de potássio e íons hidrogênio. Os fatores mais importantes que influenciam a reabsorção de sódio e água são aldosterona, arginina vasopressina (AVP)*, prostaglandinas renais e fator natriurético atrial (ANP).
2. A reabsorção de sódio envolve a movimentação desse íon contra um gradiente de concentração do lúmen do túbulo proximal para dentro dos capilares peritubulares (requer energia, suprida pelo sistema da sódio-potássio ATPase [ATPase]). Os

* N. de R.T. A arginina vasopressina (AVP) também é chamada de hormônio antidiurético (ADH).

TABELA 16-1
Magnitude e local da reabsorção ou secreção de solutos nos túbulos renais

	Filtrado (24 h)	Reabsorvido (24 h)	Secretado (24 h)	Excretado (24 h)	Porcentagem reabsorvida	Localização
Água (L)	180	179		1	99,4	P, H, D, C
Sódio (mEq)	26.000	25.850		150	99,4	P, H, D, C
Potássio (mEq)	600	560	50	90	93,3	P, H, D, C
Cloro (mEq)	18.000	17.850		150	99,2	P, H, D, C
Bicarbonato (mEq)	4.900	4.900		0	10	P, D
Ureia (mM)	870	460		410	53	P, H, D, C
Ácido úrico (mM)	50	49	4	5	98	P
Glicose (mM)	800	800		0	100	P

C, túbulos contorcidos; D, túbulos distais; H, alça de Henle; P, túbulos proximais

túbulos contorcidos proximais renais, impulsionando a enzima ATPase para a reabsorção de sódio, utilizam aproximadamente 80% do consumo de oxigênio renal.

3. Mais de 99% da água no filtrado glomerular é reabsorvida nos capilares peritubulares à medida que ela passa pelos túbulos renais. Os túbulos distais são quase completamente impermeáveis à água, permitindo o controle da gravidade específica da água. A permeabilidade dos ductos coletores é variável e é determinada pela ação da AVP. A AVP aumentada leva à reabsorção de água dos ductos coletores, resultando em uma urina altamente concentrada. A AVP reduzida resulta em pouca reabsorção de água e grandes quantidades de urina diluída.

C. Sistema contracorrente

1. A capacidade dos rins de produzir uma urina diluída ou concentrada depende do gradiente da osmolaridade entre o córtex e a medula renais que é criado pela alça de Henle (Fig. 16-2).
2. O arranjo em forma de U dos capilares peritubulares, conhecidos como *vasa recta*, é paralelo às alças de Henle. Isso forma um sistema de contracorrente, no qual o influxo capilar corre paralelo e em direção oposta ao fluxo capilar.

D. Aquaporinas (tetrâmeros proteicos estruturais que são encontrados nos rins, no cérebro, nas glândulas salivares e lacrimais e nas vias aéreas) são canais que facilitam a passagem rápida de água através das membranas celulares lipídicas.

E. Transporte tubular máximo (T_m ou $T_{m\max}$) é a quantidade máxima de uma substância que pode ser reabsorvida ativamente do lúmen tubular renal a cada minuto.

1. O T_m para a glicose é aproximadamente 220 mg por minuto. Quando a quantidade de glicose que é filtrada através dos capilares glomerulares excede essa quantidade, o excesso de glicose não pode ser reabsorvido e passa para a urina (Fig. 16-3).
2. A presença de grandes quantidades de solutos não reabsorvidos na urina, como a glicose (ou manitol), produz diurese osmótica por retenção de água no sistema coletor.

F. Transporte de urina para a bexiga

1. A partir dos ductos coletores, a urina segue para a pelve renal. Um ureter se origina na pelve de cada rim. Na sua porção distal, o ureter penetra na bexiga obliquamente, de modo que a pressão na bexiga comprime o ureter, impedindo, assim, o refluxo de urina para dentro do ureter quando a pressão vesical aumenta durante a micção.
2. Cada ureter é innervado pelos sistemas nervosos simpático (SNS) e parassimpático (a estimulação do sistema nervoso

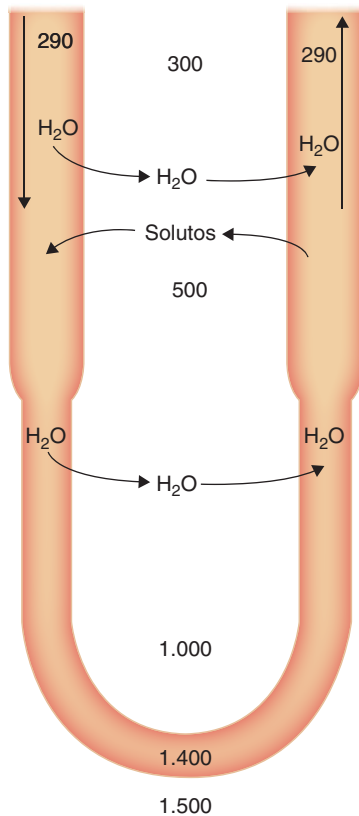


FIGURA 16-2 Troca contracorrente de água e solutos nos vasos retos. (Adaptada de Lote CJ, Harper L, Savage COS. Mechanisms of acute renal failure. *Br J Anaesth*. 1996;77:82-89, com permissão.)

parassimpático [SNP] aumenta a frequência da peristalse, ao passo que a estimulação do SNS a diminui).

- a. A obstrução de um ureter por um cálculo causa intensa constrição reflexa e dor.
- b. Lesão medular acima da região sacral deixa o reflexo de micção intacto, mas não é controlado pelo cérebro.



FIGURA 16-3 Transporte máximo de glicose. A concentração de glicose urinária é insignificante até que a quantidade de glicose filtrada exceda o transporte máximo.

III. Fluxo sanguíneo renal. Embora os rins representem cerca de 0,5% do peso corporal total, o seu fluxo sanguíneo é desproporcionalmente grande, de 20 a 25% do débito cardíaco (DC). A capacidade de autorregulação mantém o fluxo sanguíneo renal relativamente constante através de uma faixa de pressões arteriais médias sistêmicas. Aproximadamente 90% do fluxo sanguíneo renal é distribuído para o córtex renal, com menos de 10% do fluxo sanguíneo renal indo para a medula. O fornecimento generoso de sangue para o córtex suporta funções dependentes do fluxo, como a filtração glomerular e os processos de reabsorção tubular do córtex. O baixo fluxo sanguíneo também torna a medula mais suscetível à isquemia do que o córtex.

A. Fluxo sanguíneo do córtex renal: capilares glomerulares e peritubulares (Figs 16-1 e 16-4)

B. Autorregulação do fluxo sanguíneo renal

1. O fluxo sanguíneo renal e a TFG são mantidos relativamente constantes dentro de uma faixa de PAM entre aproximadamente 60 e 160 mmHg (Fig. 16-5).
2. Diante de um volume circulante efetivo reduzido, o fluxo sanguíneo renal pode estar diminuído, independente de uma pressão de perfusão adequada (ativação do SNS desvia o DC para longe dos rins, e a pressão arterial sistêmica adequada não necessariamente indica uma perfusão renal adequada na presença de hipovolemia).

C. Aparelho justaglomerular

1. Em resposta a um fluxo sanguíneo renal diminuído, as células justaglomerulares liberam renina na circulação (Fig. 16-6). A renina converte o angiotensinogênio em angiotensina I, que então é convertida em angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina (ECA).

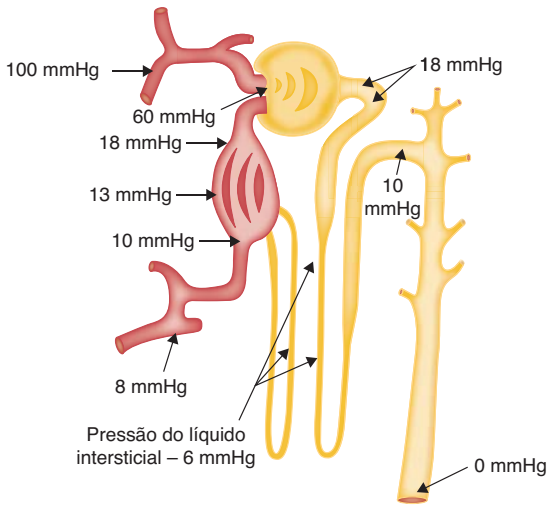


FIGURA 16-4 Pressões intravasculares na circulação renal. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

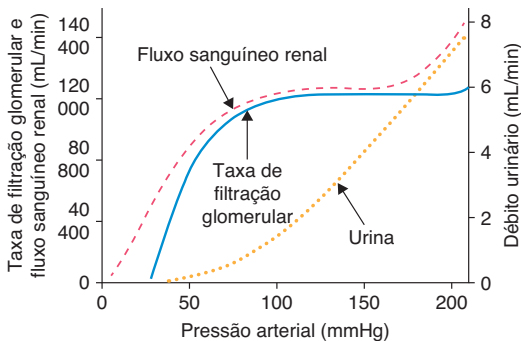


FIGURA 16-5 Autorregulação. O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, mas não o débito urinário, são autorregulados entre uma pressão arterial média de aproximadamente 60 a 160 mmHg. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

2. Os efeitos da angiotensina II incluem sede, vasoconstrição e reabsorção de sal e água pelos rins para manter o volume circulante e aumentar o fluxo sanguíneo renal.

IV. Regulação dos líquidos corporais. Os rins controlam o sangue e o volume de líquido extracelular, a osmolaridade dos líquidos corporais e a concentração de íons e ureia plasmática.

A. Volume sanguíneo e de líquido extracelular

1. O volume sanguíneo é mantido acima de uma estreita faixa, independente de grandes variações diárias na ingestão e perda de líquidos e solutos.
 - a. Um aumento no volume sanguíneo aumenta o DC, que geralmente aumenta a pressão arterial sistêmica. O DC e a pressão arterial sistêmica aumentados incrementarão o fluxo sanguíneo renal e a TFG, resultando em um aumento no débito urinário. A alça de retroalimentação negativa é completada por uma redução consequente no volume sanguíneo circulante.
 - b. A regulação do volume sanguíneo circulante normal é comprometida por fatores que afetam diretamente a capacidade vascular (vasoconstrição persistente associada com hipertensão essencial ou estimulação do SNS resulta em uma redução no volume sanguíneo, ao passo que o volume sanguíneo pode ser aumentado por vasodilatação crônica induzida por medicamentos).
 - c. O espaço do líquido extracelular pode ser considerado um reservatório para o excesso de líquido intravenoso (IV) administrado durante o período perioperatório.

B. Fatores natriuréticos atrial e renal

1. O músculo cardíaco atrial sintetiza e secreta um hormônio peptídeo conhecido como ANP, que é liberado em resposta ao aumento de pressão e volume atrial direito e esquerdo.
2. O análogo renal do ANP é o peptídeo natriurético renal (urodilatin), que é sintetizado nos néfrons corticais renais.
 - a. É provável que o ANP seja primariamente um regulador cardiovascular e seja relativamente desnecessário para excreção de sódio, ao passo que o peptídeo natriurético renal participa da regulação intrarrenal da excreção de sódio.
 - b. Na ventilação mecânica (VM), a pressão positiva ao final da expiração (PEEP) reduz a distensão atrial e a pressão transmural atrial (reduz a liberação do ANP, que pode contribuir para retenção de sódio e água pelos rins).

C. **Osmolaridade dos líquidos corporais.** O determinante primário da osmolaridade do líquido corporal é a concentração de sódio no líquido extracelular. A concentração do íon sódio é controlada amplamente por dois mecanismos: a resposta do osmorreceptor-AVP e o reflexo da sede.

1. **Osmorreceptor-hormônio arginina vasopressina**

- a. Em resposta à osmolaridade aumentada do líquido extracelular, os osmorreceptores no hipotálamo sinalizam para a hipófise posterior para aumentar a liberação de AVP (age nos ductos coletores renais para reter água e assim diluir os níveis de sódio sérico).
 - b. Uma pequena alteração na osmolaridade (de até 1%) pode produzir uma grande alteração na concentração de AVP circulante, levando a uma regulação na osmolalidade sérica.
2. O reflexo da sede é produzido primariamente por um aumento na concentração de sódio no líquido extracelular.

V. **Concentração plasmática de íons e ureia**

A. **Sódio** (ver Tabela 16-1)

1. Os rins controlam a concentração de sódio por meio do processo de reabsorção.
2. O sistema renina-angiotensina-aldosterona modula a reabsorção de sódio pelos túbulos renais. Os níveis de angiotensina se elevam diante de hipotensão ou diminuição do volume sanguíneo circulante; a angiotensina I é convertida em angiotensina II nos pulmões e, por fim, resulta em aumento da reabsorção de sódio.

B. **O potássio**, após ser filtrado no glomérulo, é reabsorvido pelo túbulo proximal e pela alça de Henle.

1. O potássio é reabsorvido ou secretado no túbulo distal e ducto coletor, dependendo do nível de aldosterona (Fig. 16-7).
2. Quando a atividade da aldosterona é bloqueada por certos diuréticos, a concentração de potássio plasmático depende mais da ingestão dietética de potássio, tornando mais provável a hipocalcemia ou a hipercalemia (Fig. 16-8).
3. A regulação das concentrações do sódio e do íon hidrogênio também tem um efeito sobre a excreção urinária de potássio.
 - a. Os íons hidrogênio competem com o potássio pela secreção nos túbulos renais. Na presença de alcalose (vômitos e perda de ácido gástrico), o potássio é excretado na urina de modo a manter o equilíbrio acidobásico.

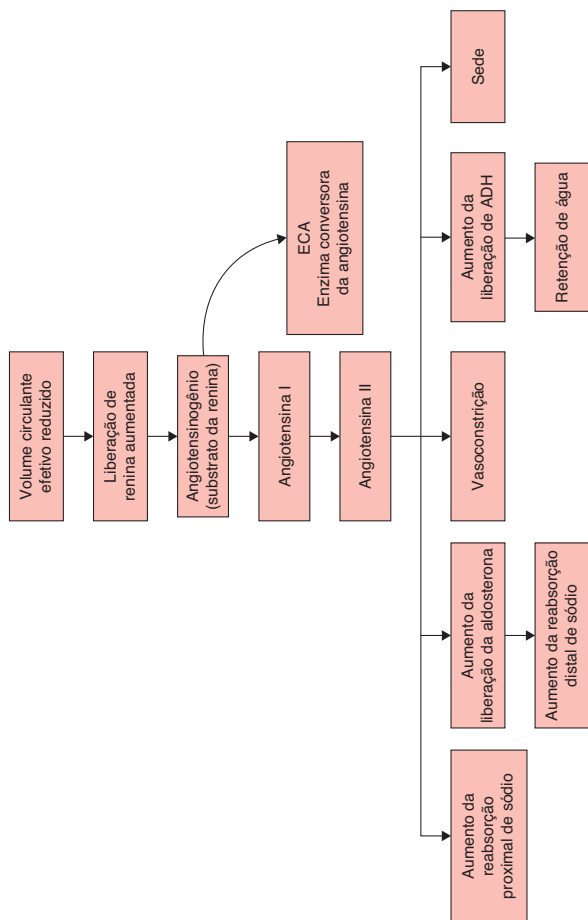


FIGURA 16-6 O papel do sistema renina-angiotensina na manutenção do volume circulante efetivo. (De Lote CJ, Harper L, Sabage COS. *Mechanisms of acute renal failure*. Br J Anaesth. 1996;77:82-89, com permissão.)

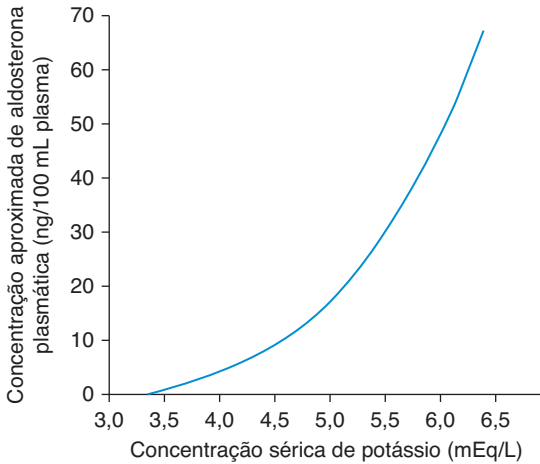


FIGURA 16-7 Pequenas alterações nas concentrações plasmáticas de potássio produzem grandes alterações na concentração plasmática de aldosterona. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

- b. A acidose metabólica levará à secreção de íons hidrogênio e à retenção de potássio, e a concentração de potássio plasmático aumentará.

B. Equilíbrio acidobásico

1. Os rins secretam o excesso de íons hidrogênio trocando um íon hidrogênio por um íon sódio, acidificando, assim, a urina, e pela síntese da amônia, que se combina com o hidrogênio para formar amônio.
2. Na presença de hipovolemia, a reabsorção de bicarbonato pelos rins levará à acidificação da urina e à alcalose metabólica.

C. Cálcio e magnésio

1. A concentração de íons cálcio é controlada principalmente pelo efeito do hormônio da paratireoide sobre a reabsorção óssea.
2. O magnésio é reabsorvido por todas as porções dos túbulos renais (excreção urinária de magnésio tem paralelo com a concentração plasmática).

- D. A eliminação de ureia depende da concentração plasmática de ureia (ureia nitrogenada sanguínea) e da TFG.

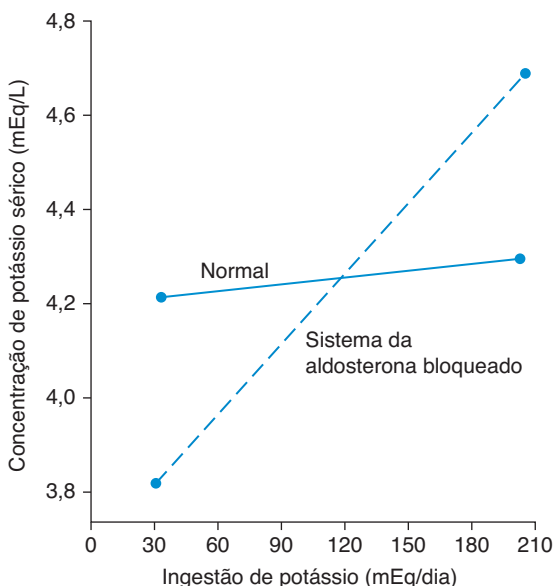


FIGURA 16-8 Concentrações plasmáticas de potássio têm paralelo com a ingestão quando a atividade da aldosterona é comprometida. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

VI. Mensuração da função renal

- A. A mensuração formal da função renal requer estudos intensivos sobre a coleta de urina ao longo do tempo e a dosagem dos componentes do sangue e da urina. Para a tomada de decisão clínica, as estimativas da TFG são acessíveis e de baixo custo, requerendo apenas exames laboratoriais básicos.
- B. A creatinina sérica (CrS), usada comumente para medir alterações na função renal, é insensível às pequenas alterações na TFG (precisa reduzir em cerca de 50% antes de ser vista uma elevação na CrS).

VII. A lesão renal aguda resulta em uma redução abrupta na capacidade do rim de eliminar os produtos residuais do nitrogênio e manter a homeostasia de líquidos e eletrólitos. Independentemente do suprimento sanguíneo suficiente e do grande fornecimento de oxigênio, ele permanece em risco de isquemia no período perioperatório.

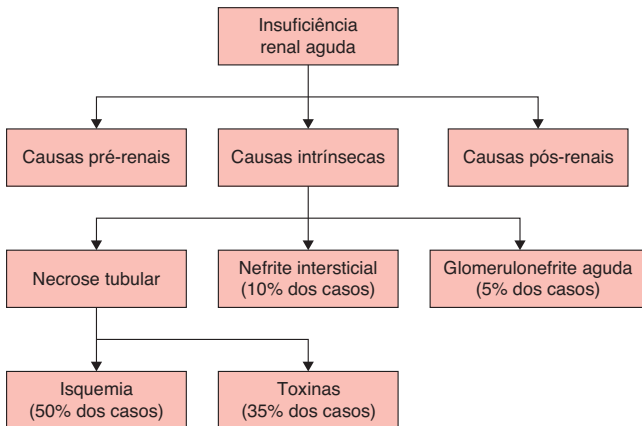


FIGURA 16-9 Classificação da insuficiência renal aguda. (De Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1448-1460, com permissão.)

A. Classificação (Fig. 16-9)

1. **A azotemia pré-renal** se refere a reduções na função renal devido à hipoperfusão diante de glomerúlos e túbulos intactos. A correção dos problemas subjacentes na circulação melhorará a função renal. Causas comuns de azotemia pré-renal em pacientes hospitalizados incluem choque séptico, insuficiência cardíaca (IC) e alterações hemodinâmicas perioperatórias que levam à redução da perfusão renal.
2. **Causas intrínsecas de lesão renal aguda**
 - a. A causa mais comum de falência renal intrínseca é a necrose tubular aguda (NTA) causada por isquemia ou por agentes nefrotóxicos.
 - b. As células tubulares renais são particularmente suscetíveis à isquemia devido às suas necessidades relacionadas ao transporte de oxigênio e ao baixo fluxo sanguíneo basal para a medula renal. A NTA secundária à isquemia renal medular é a causa mais comum de lesão renal aguda (LRA) em condições perioperatórias. Nestas condições, o débito urinário adequado pode ser falsamente tranquilizador (débito urinário não corresponde ao grau de dano celular ou TFG em pacientes expostos a trauma, a choque ou à cirurgia cardiovascular).

Critério de RIFLE		
	Critério da TFG	Critério do débito urinário
Risco	CrS aumentada em 1,5x ou TFG diminuída em 25%	DU < 0,5 mL/kg/h por 6 horas
Lesão	CrS aumentada em 2x ou TFG diminuída em 50%	DU < 0,5 mL/kg/h por 12 horas
Falência	CrS aumentada em 3x ou TFG diminuída em 75% ou CrS > 4 mg/dL	DU < 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou Anúria por 12 horas
Perda	Insuficiência renal aguda persistente (quatro semanas de duração)	
DRT	Doença renal terminal (maior do que três meses)	

FIGURA 16-10 Critérios de RIFLE. TFG, taxa de filtração glomerular; DRT, doença renal terminal; CrS, creatinina sérica; DU, débito urinário. (Adaptada de Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al; Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative [ADQI] Group. *Crit Care*. 2004;8[4]:R204-R212.)

- B. **Nefropatia obstrutiva pós-renal.** Pacientes perioperatórios com LRA também devem ser avaliados para etiologias pós-renais, particularmente aqueles com oligúria aguda (cálculos renais, hipertrofia prostática e obstrução mecânica de cateteres urinários).
- C. **Diagnóstico de lesão renal aguda (LRA)**
 1. **Critérios diagnósticos** (Fig. 16-10)
 2. **Biomarcadores**
 - a. A CrS e o DU são os critérios diagnósticos mais usados para detectar LRA. A elevação na CrS sugere uma redução aguda na TFG.
 - b. A lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos foi identificada como um marcador de LRA.

VIII. Anestesia e os rins. Uma compreensão da função renal é importante, pois o conceito fundamental do manejo perioperatório inclui a manutenção de um volume circulante normal, a regulação do estado eletrolítico e acidobásico e a eliminação de metabólitos e fármacos. O período de tempo perioperatório é único devido à presença de múltiplas lesões potenciais, frequentemente concomitantes ou em rápida sucessão, que desafiam a capacidade funcional dos rins.

A. Anestesia e fluxo sanguíneo renal

1. Independentemente da causa imediata, uma queda no fluxo sanguíneo renal tende a reduzir a TFG pela diminuição do fluxo sanguíneo para o córtex renal. O fluxo sanguíneo renal reduzido coloca a medula renal em risco de isquemia, porque o suprimento sanguíneo para essa região já é baixo em condições basais. A somatória dos efeitos dessas alterações é a conservação de sódio e água e, conseqüentemente, uma redução no DU.
2. Qualquer fator que reduza o DC também levará a uma liberação de AVP e a um aumento na atividade do SNS e no sistema renina-angiotensina-aldosterona.
3. Alterações sustentadas na PAM (mais de 10 minutos) estão associadas com uma capacidade reduzida de autorregular o fluxo sanguíneo renal. A autorregulação da TFG, em contraste, é mantida por períodos de tempo mais longos.
4. A pressão arterial sistêmica normal não garante um fluxo sanguíneo renal adequado e que a isquemia renal possa ocorrer mesmo na ausência de hipotensão. O DU intraoperatório é um mau preditor de alterações pós-operatórias na função renal (Fig. 16-11).

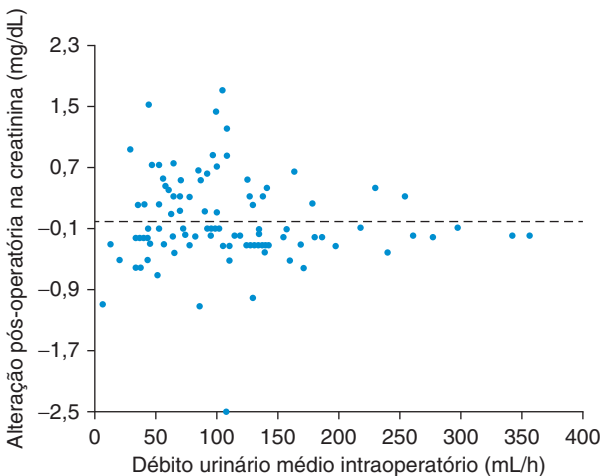


FIGURA 16-11 Débito urinário intraoperatório. Débito urinário médio intraoperatório não se correlaciona com alterações pós-operatórias nas concentrações plasmáticas de creatinina. (De Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery*. 1984;95:707-711, com permissão.)

TABELA 16-2**Fatores de risco para lesão renal aguda perioperatória****Fatores de risco do paciente**

Idade > 56 anos
Sexo masculino
ICC ativa
Ascite
Diabetes
Hipertensão

Fatores de risco cirúrgicos

Cirurgia intraperitoneal
Cirurgia de emergência

ICC, insuficiência cardíaca congestiva.

Adaptada de Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505–515.

B. Avaliação de risco perioperatório (Tabela 16-2)**C. Manejo intraoperatório**

1. A manutenção do fluxo sanguíneo renal pode ser obtida pela correção imediata da depleção do volume intravascular e com a manutenção de uma PAS adequada.
2. O uso judicioso de PEEP e a evitação de aumentos desnecessários na pressão média nas vias aéreas ajudará a manter o DC e um fluxo sanguíneo renal adequado.
3. A analgesia adequada minimizará as reduções mediadas pelo SNS no fluxo sanguíneo renal e é um benefício potencial da anestesia regional.
4. A dopamina em baixas doses não previne a LRA ou melhora o bem-estar.

Líquidos e eletrólitos intravenosos

- I. **Introdução.** A água corporal total (ACT) e os eletrólitos são divididos entre os compartimentos intra e extracelular. Os principais eletrólitos no compartimento intracelular são potássio, magnésio, cálcio e fosfato. O compartimento extracelular consiste no componente intersticial, no plasma e no líquido transcelular, no qual o sódio e o cloro são os principais eletrólitos.
- II. **Composição do líquido corporal total (Fig. 17-1).** O corpo do adulto é composto de aproximadamente 60% de água, com alguma variação dependendo da idade e do sexo, podendo, inclusive, ter uma variação significativa. A membrana celular impede que o sódio, o cátion extracelular primário, se movimente para dentro da célula, exceto por uma pequena quantidade por meio de transporte de bomba ativa, mas os líquidos isotônicos contendo sódio adicionado ao espaço vascular são distribuídos por todo o volume extracelular, de modo que apenas 20% do volume infundido permaneçam no plasma.
- III. **Tipos de líquidos intravenosos**
 - A. **Os cristaloides** são soluções líquidas contendo sais iônicos e outras substâncias de baixo peso molecular (classificados com base na sua tonicidade ou na pressão osmótica da solução com relação à do plasma) (Tabela 17-1). A administração de grandes volumes de solução fisiológica (SF) pode resultar em acidose metabólica hiperclorêmica. Soluções cristaloides “balanceadas” ou “fisiológicas” contêm uma composição que se aproxima à do líquido extracelular (LEC), mas, em geral, são discretamente hipotônicas devido à baixa concentração de sódio.
 - B. **Coloides** (Tabela 17-2)
 1. Albumina (4-5%) em solução é produzida a partir do sangue humano e suspensa em SF (pasteurizada a 60° C por 10 horas para reduzir a transmissão viral). É cara para produzir e distribuir quando comparada com soluções coloides e cristaloides

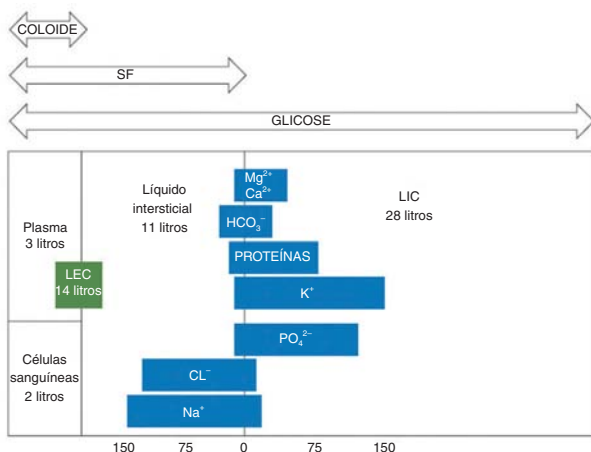


FIGURA 17-1 Compartimentos dos líquidos corporais com a distribuição dos principais íons. SF, solução fisiológica; LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular.

semissintéticas. A eficácia comparativa da reposição de líquidos com coloides *versus* cristaloides tem sido uma controvérsia há muito tempo (os estudos não mostram diferença na sobrevivência).

2. **Soluções coloides semissintéticas** (soluções de hidroxietil-amido [HES], gelatina succinilada, preparações de gelatina-poligelina ligadas à ureia, soluções de dextran) (Tabela 17-3).
 - a. HES é a solução coloide semissintética mais usada.
 - b. A dose máxima diária de HES é limitada a 20 a 50 mL/kg de peso corporal/dia, mas varia de acordo com a solução.
 - c. A HES é removida da circulação por redistribuição e excreção renal.
 - d. Os compostos HES têm efeito sobre a coagulação com reduções no fator VIII, fator de von Willebrand e função plaquetária (observados mesmo quando usados abaixo das doses máximas recomendadas). Soluções com degradação mais rápida estão associadas com menos efeitos sobre a coagulação.
 - e. A incidência de reações anafilactoides com HES é de 0,085%.
 - f. Quando comparada com a SF, HES foi associada com significativamente mais eventos adversos.

TABELA 17-1

Soluções cristalóides comuns

Solução	Osmolaridade (mOsm/L)	Tonicidade	pH	Calorias (kcal/L)	Na ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)
SF	308	Iso	5		154	154	
D5SF	560	Hiper	4	170	154	154	
D5 1/2SF	406	Hiper	4	170	77	77	
RL	273	Iso	6,5	9	130	109	4
D5RL	525	Hiper	4,9	179	130	109	4
Plasma-Lyte®	294	Iso	140	21	140	98	5

Solução	Ca ⁺⁺ (mEq/L)	Mg ⁺⁺ (mEq/L)	Glicose (g/L)	Lactato (mEq/L)	Acetato (mEq/L)	Gluconato (mEq/L)
SF						
D5SF			50			
D5 1/2SF			50			
RL	3			28		
D5RL	3		50	28		
Plasma-Lyte®		3			27	23

D, dextrose; RL, Ringer lactato; SF, solução fisiológica.

TABELA 17-2							
Soluções coloides comuns							
Líquido	Nome comercial	Fonte	Osmolaridade (mOsm/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	
Albumina 4%	Albumex	Doador humano	250	148	128		
Albumina 5%		Doador humano	309	154	154		
HES 10% (200/0,5)*	Hemohes	Amido da batata	308	154	154		
HES 6% (450/0,7)*	Hextend	Amido de milho	304	143	124	3	
HES 6% (130/0,4)*	Voluven	Amido de milho	308	154	154		
HES 6% (130/0,4)*	Volulyte	Amido de milho	286	137	110	4	
HES 6% (130/0,42)*	Venufundin	Amido da batata	308	154	154		
HES 6% (130/0,42)*	Tetraspan	Amido da batata	296	140	118	4	
Líquido	Ca ⁺⁺ (mmol/L)	Mg ⁺⁺ (mmol/L)	Lactato (mmol/L)	Acetato (mmol/L)	Octonato (mmol/L)	Malato (mmol/L)	
Albumina 4%					6,4		
Albumina 5%							
HES 10% (200/0,5)*							
HES 6% (450/0,7)*	5	0,9	28				
HES 6% (130/0,4)*							
HES 6% (130/0,4)*		1,5		34			
HES 6% (130/0,42)*	2,5	1		24			
HES 6% (130/0,42)*						5	

HES, hidroxietilamido.
* N. de R.T. No Brasil, estão disponíveis formulações de HES com nomes comerciais Expan, Istarhes, Istarplas 450/0,7, Volulyte e Istarplas S.

TABELA 17-3**Avisos a respeito do uso de soluções de hidroxietilamido**

Não usar em pacientes adultos gravemente enfermos (seps, pacientes na UTI, disfunção renal pré-existente)

Descontinuar ao primeiro sinal de lesão renal

Evitar em pacientes submetidos a *bypass* cardiopulmonar (sangramento excessivo)

Descontinuar ao primeiro sinal de coagulopatia

UTI, unidade de terapia intensiva.

IV. Avaliação da responsividade aos líquidos

- A. A responsividade aos líquidos pode ser definida como um aumento de 15% no débito cardíaco (DC) após um bólus de líquidos IV de 500 mL, indicando que o paciente ainda está na fase ascendente da curva de DC/volume diastólico final, também chamada **curva de função cardíaca**. A administração de líquidos a um paciente na porção em platô da curva pode ter pouco benefício e resultar em efeitos adversos.
- B. Medidas da pressão de enchimento, particularmente a pressão venosa central (PVC), correlacionam-se mal com o volume sanguíneo. As alterações na PVC mostraram predizer de forma insatisfatória a resposta hemodinâmica à provocação com líquidos. As alterações no volume sistólico (VS) devido a aumentos ou diminuições na pré-carga ventricular direita podem ser usadas para avaliar a responsividade aos líquidos.

V. Constituintes importantes dos líquidos

- A. **Magnésio.** O nível de magnésio do plasma normalmente é 1,7 a 2,4 mg/dL. As medidas podem não ser representativas dos depósitos de magnésio corporal total (as medidas do magnésio podem estar falsamente elevadas com a hemólise da amostra sanguínea, que libera os eletrólitos intracelulares). A excreção ocorre por meio do rim, com mais de 95% do magnésio filtrado sendo reabsorvido nos túbulos renais, com esse mecanismo regulando efetivamente o nível plasmático.

1. Papel do magnésio

- a. O magnésio tem um papel importante em muitos processos biológicos, incluindo a síntese proteica, a função neuromuscular e a estabilidade do ácido nucleico.
- b. O magnésio tem propriedades antiarrítmicas relacionadas com o antagonismo dos canais de cálcio. A administração do magnésio IV pode exercer efeitos relaxantes musculares, acentuar os bloqueadores neuromusculares adespolarizan-

tes, atenuar a fasciculação muscular e a liberação de potássio com a administração de succinilcolina e precipitar a paresia dos músculos esqueléticos em pacientes com síndrome de Lambert-Eaton e miastenia grave. Ele tem sido usado para reduzir as necessidades anestésicas e atenuar os efeitos cardiovasculares da laringoscopia e da intubação. O magnésio diminui a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) e limita a formação do edema cerebral após lesão cerebral.

- c. Os efeitos colaterais da administração IV incluem paresia muscular, hipotensão e bradicardia.
2. **Hipomagnesemia** pode resultar de deficiência dietética (alcoolismo crônico), má absorção ou secreção gastrointestinal (diarreia, vômitos, uso de laxantes), perdas renais (efeitos da medicação, agentes nefrotóxicos, doença endocrinológica, nefropatia diabética) e quelação (ligação com citratos no caso de transfusão maciça).
 - a. A hipomagnesemia é vista em até 11% dos pacientes hospitalizados e 65% dos pacientes na UTI.
 - b. As manifestações clínicas da hipomagnesemia incluem distúrbios cardíacos e neuromusculares, anormalidades do eletrocardiograma (ECG) (intervalos PR e QT prolongados, morfologia da onda T diminuída, *torsades de pointes*) e hipocalcemia e hipocalcemia associadas.
3. **Hipermagnesemia** é rara e ocorre mais comumente com a administração excessiva de magnésio para objetivos terapêuticos.
 - a. Manifestações clínicas incluem alargamento do QRS, hipotensão, narcose, diminuição dos reflexos tendíneos profundos, depressão respiratória por paralisia dos músculos da ventilação, bloqueio cardíaco e parada cardíaca.
 - b. O tratamento imediato da hipermagnesemia com risco à vida é com gluconato de cálcio, 10 a 15 mg/kg IV, seguido por diuréticos ou diálise, junto com suportes respiratório e circulatório adequados.
4. **Pré-eclâmpsia**
 - a. O magnésio melhora os sintomas clínicos de pré-eclâmpsia, causando vasodilatação sistêmica, vertebral e uterina.
 - b. As doses sugeridas de sulfato de magnésio baseadas em dados de estudos randomizados são 4 g, IV, de dose de ataque em 10 a 15 minutos, seguidos por uma infusão de 1 g por hora, por 24 horas, ou 4 g, IV, de dose de ataque, com 10 g intramuscular (IM), seguidos de 5 g, IM, a cada 4 horas, por 24 horas. A monitorização dos níveis de magnésio deve ser realizada para sinais de toxicidade ou comprometimento renal.

- c. O magnésio atravessa a placenta e pode causar letargia neonatal, hipotensão e depressão respiratória, quando administrado por tempo prolongado (mais de 48 horas).
5. **Arritmias cardíacas**
- a. O excesso de magnésio bloqueia a entrada de cálcio miocárdico, originando redução da atividade no nó sinoatrial, tempo de condução atrioventricular (AV) prolongado e aumento da refratariedade do nó AV. As arritmias associadas com hipomagnesemia frequentemente são acompanhadas por hipocalcemia (a normalização de ambos os eletrólitos é recomendada).
 - b. A administração profilática de magnésio durante o *bypass* cardiopulmonar tem mostrado reduzir a incidência de fibrilação atrial (FA) pós-operatória após cirurgia de *bypass* de artéria coronária.
- B. **Cálcio.** A concentração plasmática de cálcio é mantida entre 4,5 e 5,5 mEq/L (8,5 a 10,5 mg/dL) por um sistema de controle endócrino que envolve a vitamina D, o hormônio da paratireoide e a calcitonina. É a fração ionizada do cálcio que produz efeitos fisiológicos, sendo, em geral, de 2 a 2,5 mEq/L. A concentração de cálcio ionizado depende do pH arterial, com a acidose aumentando e a alcalose reduzindo a concentração. A albumina plasmática liga o cálcio não ionizado (a baixa concentração de albumina no sangue faz com que, em quantidades absolutas, menos cálcio ionizado esteja ligado à albumina; o cálcio, portanto, fica livre e mais disponível para retornar aos locais de armazenamento, como os ossos e os dentes). Os níveis de cálcio não ionizado plasmático devem ser interpretados com o conhecimento da concentração da albumina plasmática.
- 1. **Papel do cálcio.** O cálcio é importante para transmissão neuromuscular, contração dos músculos esqueléticos, contratilidade do músculo cardíaco, coagulação sanguínea e sinalização intracelular na sua função como segundo mensageiro.
 - 2. **Hipocalcemia** pode resultar da concentração reduzida de albumina, hipoparatiroidismo, pancreatite aguda, deficiência de vitamina D, insuficiência renal crônica (IRC) associada com hiperfosfatemia e ligação do cálcio com o citrato (no caso de sangue transfundido, particularmente na insuficiência hepática e na redução do metabolismo do citrato).
 - a. Os sintomas de hipocalcemia incluem excitabilidade neuromuscular, incluindo fasciculação muscular, espasmos, formigamento, dormência, espasmo carpopedal, tetania, convulsões e arritmias cardíacas.
 - b. O cálcio pode ser administrado por via oral (VO) ou IV. As preparações IV incluem cloreto de cálcio, que fornece

27 mg de cálcio elementar/mL, e gluconato de cálcio, que fornece 9 mg.

3. Hipercalcemia

- a. O hiperparatireoidismo é a causa mais importante de hipercalcemia e pode ser primário, por adenoma da paratireoide (85%), hiperplasia da paratireoide (10%), que pode estar associado com síndromes de neoplasia endócrina múltipla, ou, raramente (< 1%), carcinoma da paratireoide.
 - b. O hiperparatireoidismo secundário resulta de alças de retroalimentação anormais presentes na falência e no hiperparatireoidismo terciário por respostas hiperativas aos mecanismos normais de retroalimentação negativa.
 - c. Os sintomas de hipercalcemia incluem redução da transmissão neuromuscular (letargia, hipotonia, confusão), efeitos renais (poliúria, desidratação, nefrolitíase), anormalidades do ritmo cardíaco (encurtamento de QTc, ondas J seguindo o complexo QRS) e pancreatite.
 - d. O tratamento da hipercalcemia depende da etiologia exata, mas geralmente inclui a promoção da excreção renal de cálcio com líquidos IV e diuréticos de alça enquanto evita a desidratação, que pioraria qualquer lesão renal.
- C. **O potássio** é o segundo cátion mais comum no corpo e o principal cátion intracelular. Com 98% do potássio corporal sendo intracelular, a concentração no LEC é cerca de 4 mEq/L, e a concentração no LIC é 150 mEq/L (a estimativa do conteúdo total de potássio corporal a partir dos valores do potássio sérico é inacurada).
1. **Papel do potássio.** Distúrbios na homeostasia do potássio contribuem para arritmias cardíacas, fraqueza do músculo esquelético e distúrbios acidobásicos. O rim é o principal órgão envolvido na homeostasia do potássio corporal, primariamente por meio do controle da secreção ativa de potássio na urina.
 2. **Fármacos que causam hipocalemia.** Os diuréticos que induzem a perda renal de potássio são, provavelmente, a causa mais comum de hipocalemia. As catecolaminas desviam o potássio intracelular e os β -agonistas podem ser úteis no tratamento da hipercalcemia. A insulina induz a movimentação de potássio para dentro das células e é usado para tratar a hipercalcemia grave.
 3. **Fármacos que causam hipercalcemia.** Os fármacos que aumentam a concentração de potássio sérico o fazem por redistribuição, supressão da secreção da aldosterona, inibição da secreção de potássio nos ductos coletores distais ou por destruição celular direta.
 - a. O movimento extracelular de potássio pode resultar em hipercalcemia plasmática sem um aumento no potássio

corporal total (a succinilcolina causa uma liberação de potássio das células dos músculos esqueléticos, resultando em um aumento na concentração de potássio sérico de 0,5 mEq/L).

- b. Os antagonistas β -adrenérgicos podem causar um modesto aumento na concentração de potássio sérico devido ao desvio extracelular.
4. **Hipocalemia.** A fraqueza dos músculos esqueléticos e uma predisposição às arritmias cardíacas são os sintomas mais proeminentes de hipocalemia clinicamente significativa. Em nível celular, a hipocalemia causa hiperpolaridade, aumenta o potencial de repouso, acelera a despolarização e aumenta a automaticidade e excitabilidade das células cardíacas, predispondo a taquiarritmias.
 - a. **Tratamento.** É importante determinar a causa de hipocalemia antes da reposição agressiva de potássio ser iniciada (se as concentrações de potássio sérico forem reduzidas agudamente devido à redistribuição intracelular e a terapia com potássio for iniciada, poderia ocorrer hipercalemia potencialmente grave).
 - b. A hipocalemia com risco de morte, apresentando-se como arritmias cardíacas malignas ou colapso neuromuscular extremo, requer administração suplementar de potássio IV (a velocidade de infusão de potássio depende da urgência da indicação, com uma recomendação comum sendo a administração de potássio IV não mais do que 10 mEq/h periféricamente).
5. **Hipercalemia.** O sinal mais precoce de hipercalemia é a presença de ondas T apiculadas no ECG, que ocorre geralmente quando a concentração de potássio sérico atinge 6 mEq/L. À medida que a concentração extracelular aumenta ainda mais, o gradiente transmembrana se torna reduzido, com o prolongamento do intervalo PR e o alargamento do QRS no ECG. Neste ponto, o risco de assistolia ou fibrilação ventricular (FV) devido a bloqueio da condução cardíaca aumenta drasticamente.
 - a. **Tratamento.** A decisão de tratar a hipercalemia, em contraste com a hipocalemia, baseia-se no grau de aumento da concentração de potássio sérico e nos sintomas e sinais que estão presentes (se a concentração de potássio sérico for $> 6,5$ mEq/L, a incidência de comprometimento cardíaco grave é alta, e está indicada a intervenção imediata).
 - b. O cálcio é administrado para contrabalançar rapidamente os efeitos adversos do potássio sobre a condução cardíaca e a contratilidade (a administração IV, 10 a 20 mL, de uma

- solução de cloreto de cálcio a 10% restaura a contratilidade miocárdica em 1 a 2 minutos e dura 15 a 20 minutos).
- c. A alcalinização do sangue com bicarbonato de sódio, 0,5 a 1,0 mEq/kg, IV, move o potássio rapidamente para dentro das células, diminuindo o nível de potássio sérico pelo tempo em que o pH arterial esteja aumentado.
 - d. A infusão de solução de glicose-insulina (50 mL de glicose a 50% mais 10 unidades de insulina regular) produz uma transferência sustentada de potássio extracelular para dentro das células, resultando em uma redução de 1,5 a 2,5 mEq/L na concentração de potássio sérico após aproximadamente 30 minutos.
 - e. A remoção do potássio do corpo também pode ser obtida por meio de diuréticos de alça ou, mais rápida e efetivamente, com hemodiálise.
- D. **O fósforo** é o principal ânion intracelular. A concentração plasmática normal de fósforo é 3,0 a 4,5 mg/dL, respondendo pelas formas orgânica e inorgânica.
1. O fósforo é importante no metabolismo energético, na sinalização intracelular (monofosfato cíclico de adenosina [AMPc] e monofosfato cíclico de guanosina [GMPc]), na estrutura celular (fosfolípidos), no fornecimento de oxigênio (2,3-difosfoglicerato), na regulação da via glicolítica, no sistema imunológico, na cascata de coagulação e no tamponamento, para manter um equilíbrio acidobásico normal. A regulação do fósforo é o resultado da interação dos níveis de fósforo e cálcio, vitamina D e hormônio da paratireoide sobre a absorção gastrointestinal, a reabsorção renal e o armazenamento ósseo.
 2. Hipofosfatemia (concentração de fósforo < 1,5 mg/dL) causa uma redução na concentração do trifosfato de adenosina (ATP) e 2,3 difosfoglicerato nos eritrócitos.
 - a. A paresia dos músculos esqueléticos profundos, suficiente para contribuir para hipoventilação, pode ser causada por hipofosfatemia, bem como disfunção do sistema nervoso central (SNC) e neuropatia periférica.
 - b. Causas de hipofosfatemia incluem abuso de álcool, nutrição parenteral prolongada, hemodiálise, intoxicação por salicilatos e bacteremia por gram-negativos.
- E. **Ferro.** O ferro presente nos alimentos é absorvido no intestino delgado proximal para a circulação, onde ele se liga com a transferrina. Aproximadamente 80% do ferro no plasma entram na medula óssea para ser incorporado aos novos eritrócitos. A síntese da hemoglobina é o principal determinante da velocidade de renovação do ferro plasmático.

1. **Deficiência de ferro** é estimada em 20 a 40% das mulheres em idade fértil, mas em apenas 5% dos homens adultos e das mulheres na pós-menopausa.
2. **As causas** de anemia por deficiência de ferro incluem ingestão dietética inadequada de ferro, aumento das necessidades de ferro por gravidez ou perda sanguínea ou interferência com a absorção a partir do trato gastrointestinal (TGI). Gastrectomia parcial, cirurgia bariátrica disabsortiva e espru tropical são causas de absorção inadequada de ferro.
3. **Diagnóstico.** A deficiência de ferro resulta inicialmente em uma redução nos depósitos de ferro e em uma redução paralela no conteúdo de ferro dos eritrócitos. Depósitos de ferro depletados são indicados por concentrações plasmáticas reduzidas de ferritina e pela ausência de hemossiderina reticuloendotelial em um aspirado de medula óssea. As concentrações de ferritina plasmática de menos de 12 $\mu\text{g/dL}$ são diagnósticas de deficiência de ferro.
4. **Tratamento.** O uso profilático de preparações de ferro deve ser reservado para indivíduos em risco de desenvolver deficiência de ferro (mulheres grávidas ou lactantes, bebês com baixo peso ao nascimento, mulheres com volume menstrual muito intenso). Na anemia por deficiência de ferro, a administração de ferro medicinal aumenta a velocidade de produção de eritrócitos, resultando em uma elevação na concentração de hemoglobina dentro de 72 horas. Não há justificativa para uma terapia continuada com ferro além de três semanas se não houver uma resposta favorável.
 - a. **Ferro oral.** O sulfato ferroso administrado oralmente é a opção mais frequente para o tratamento da anemia por deficiência de ferro e está disponível como xarope, comprimidos ou pílulas.
 - b. **Ferro parenteral** age da mesma forma que o ferro oral, mas deve ser usado apenas se o paciente não tolera ou não responde à terapia oral.
- F. **O cobre** está presente como um constituinte das enzimas e é um componente essencial de várias proteínas. A deficiência de cobre é rara na presença de uma dieta adequada. Suplementos de cobre devem ser dados durante hiperalimentação prolongada.
- G. **O zinco** é um cofator enzimático essencial para o crescimento celular e para a síntese de ácido nucleico, de carboidratos e de proteínas. O zinco adequado é fornecido por uma dieta contendo proteína animal suficiente. Dietas nas quais a proteína é obtida primariamente de fontes vegetais podem não suprir o zinco adequadamente.

Fármacos simpaticomiméticos

I. Catecolaminas que ocorrem naturalmente (Tabela 18-1) (Fig. 18-1)

A. A epinefrina é um hormônio circulante sintetizado, armazenado e liberado a partir da medula suprarrenal. Suas funções naturais a partir da liberação na circulação incluem a regulação da contratilidade miocárdica, da frequência cardíaca (FC), do tônus dos músculos lisos vascular e brônquico, das secreções glandulares e dos processos metabólicos, como glicogenólise e lipólise. Ela é um potente ativador dos receptores α -adrenérgicos e dos receptores β_1 e β_2 . A administração oral não é eficaz, já que a epinefrina é metabolizada rapidamente na mucosa gastrointestinal e no fígado (administrada por via subcutânea [SC], via intravenosa [IV] ou via intramuscular [IM]). A epinefrina é pouco lipossolúvel, o que impede a sua pronta entrada no sistema nervoso central (SNC), levando à ausência de efeitos cerebrais.

1. Os usos clínicos da epinefrina incluem tratamento das reações alérgicas/anafilaxia com risco de morte, tratamento da asma grave e do broncoespasmo, administração durante ressuscitação cardiopulmonar (RCP) como um fármaco terapêutico vital, administração durante períodos de instabilidade hemodinâmica, para promover contratilidade miocárdica e aumento da resistência vascular, e infusão contínua para suporte contínuo da contratilidade miocárdica e da resistência vascular. A epinefrina é adicionada às soluções anestésicas locais para reduzir a absorção sistêmica, prolongando a duração de ação do anestésico para anestésias regional e local.
2. **Efeitos cardiovasculares.** Os efeitos cardiovasculares da epinefrina resultam da estimulação dos receptores adrenérgicos α e β (ver Tabela 18-1).
3. **Músculo liso das vias aéreas.** Os músculos lisos dos brônquios são relaxados pela ativação dos receptores β_2 induzida pela

TABELA 18-1								
Classificação e farmacologia comparativa dos simpaticomiméticos								
	Receptores estimulados			Mecanismo de ação	Efeitos cardíacos			Resistência vascular periférica
	α	β ₁	β ₂		Débito cardíaco	Frequência cardíaca	Arritmias	
Catecolaminas naturais								
Epinefrina	+	++	++	Direto	++	++	+++	±
Norepinefrina	+++	++	0	Direto	-	-	+	+++
Dopamina	++	++	+	Direto	+++	+	+	+
Catecolaminas sintéticas								
Isoproterenol	0	+++	+++	Direto	+++	+++	+++	--
Dobutamina	0	+++	+	Direto	+++	+	±	SA
Não catecolamínicos sintéticos								
Efedrina	++	+	+	Direto e indireto	++	++	++	+
Fenilefrina	+++	0	0	Direto	-	-	SA	+++
(continua)								

(continua)

TABELA 18-1

Classificação e farmacologia comparativa dos simpaticomiméticos (continuação)

	Fluxo sanguíneo renal	Pressão arterial média	Resistência das vias aéreas	Estimulação do sistema nervoso central	Dose intravenosa única (adulto de 70 kg)	Dose em infusão contínua (adulto de 70 kg)
Catecolaminas naturais						
Epinefrina	--	+	--	Sim	2-8 µg	1-20 µg/min
Norepinefrina	--	+++	SA	Não	Não usada	4-16 µg/min
Dopamina	+++	+	SA	Não	Não usada	2-20 µg/kg/min
Catecolaminas sintéticas						
Isoproterenol	-	±	--	Sim	1-4 µg	1-5 µg/min
Dobutamina	++	+	SA	Não usada	Não usada	2-10 µg/kg/min
Não catecolamínicos sintéticos*						
Efedrina	--	++	--	Sim	10-25 µg	Não usada
Fenilefrina	--	+++	SA	Não	50-100 µg	20-50 µg/min

0, nenhum; +, aumento mínimo; ++, aumento moderado; +++, aumento acentuado; --, diminuição mínima; ---, diminuição moderada; ---, diminuição acentuada; SA, sem alteração.

* N. de R.T. Apesar de não citado no livro, no Brasil, é bastante utilizado o agente não catecolamínico sintético metaraminol (Aramin®), potente α-agonista.

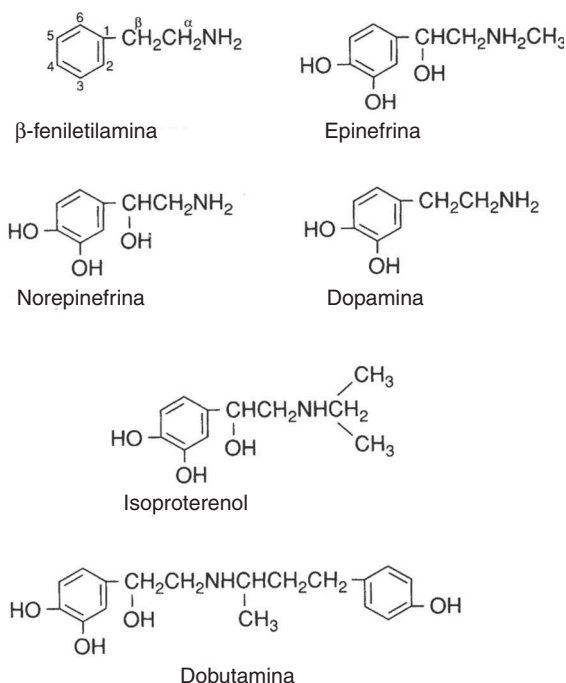


FIGURA 18-1 Os simpaticomiméticos são derivados da β-feniletilamina, com uma catecolamina sendo qualquer composto que tem grupos hidroxila na posição dos 3° e 4° carbonos do anel benzênico. As catecolaminas que ocorrem naturalmente são a epinefrina, a norepinefrina e a dopamina. O isoproterenol e a dobutamina são catecolaminas sintéticas.

epinefrina. Os seus efeitos broncodilatadores não são vistos na presença de bloqueio β-adrenérgico.

4. **Efeitos metabólicos.** A epinefrina tem o efeito mais significativo sobre o metabolismo de todas as catecolaminas.
 - a. A estimulação do receptor β_1 devido à epinefrina aumenta a glicogenólise hepática e a lipólise do tecido adiposo, ao passo que a estimulação do receptor α_1 inibe a liberação de insulina.
 - b. A liberação da epinefrina endógena e a glicogenólise resultante, bem como a inibição da secreção de insulina são as explicações mais prováveis para a hiperglicemia perioperatória.

5. Eletrólitos

- Especula-se que os efeitos agonistas seletivos β_2 -adrenérgicos da epinefrina refletem a ativação da bomba de sódio-potássio nos músculos esqueléticos, levando a uma transferência de íons potássio para dentro das células (Fig. 18-2).
- A observação de que as medidas de potássio sérico nas amostras de sangue obtidas imediatamente antes da indução de anestesia são mais baixas do que as medidas obtidas 1 a 3 dias antes da cirurgia parecem refletir a liberação de epinefrina induzida por estresse (Fig. 18-3). Na tomada de decisões terapêuticas com base em uma medida de potássio sérico pré-indução, especialmente em pacientes sem um motivo para apresentar hipocalemia, deve-se considerar o possível papel de ansiedade pré-operatória e a liberação de adrenalina.

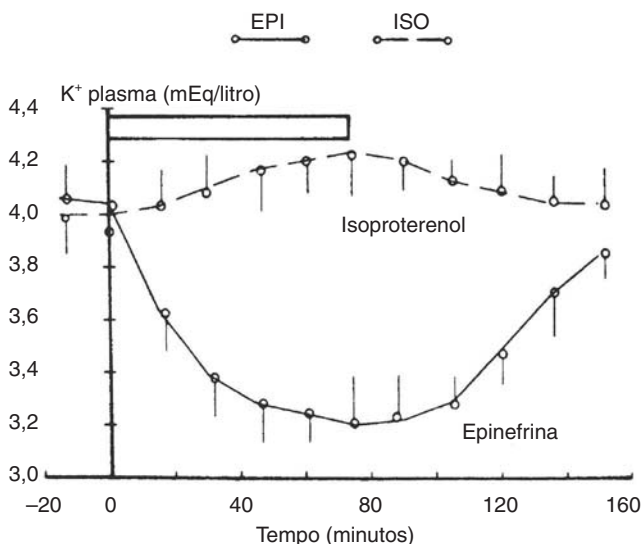


FIGURA 18-2 Os efeitos agonistas seletivos β_2 -adrenérgicos da epinefrina são responsáveis por estimular o movimento dos íons potássio (K^+) para dentro das células, com resultante redução na concentração de potássio sérico. (De Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med.* 1983;309[23]:1414-1419, com permissão.)

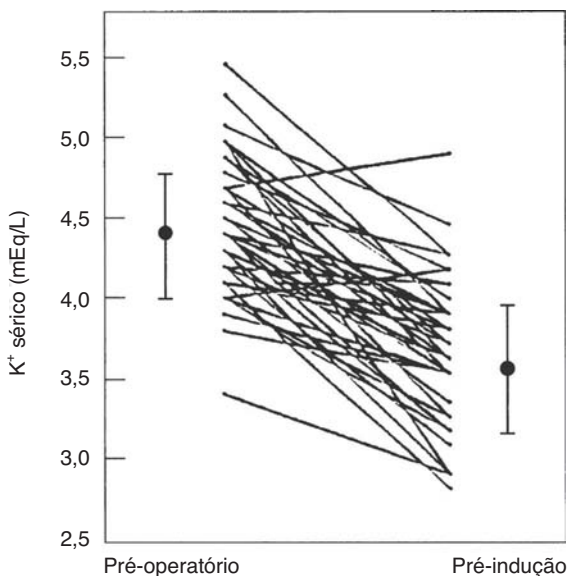


FIGURA 18-3 Concentrações de potássio (K^+) plasmático individual e médio ($\pm DP$) determinado 1 a 3 dias antes de cirurgia e imediatamente antes da indução (pré-indução) de anestesia. (De Kharasch ED, Bowdle TA. Hypokalemia before induction of anesthesia and prevention by beta 2 adrenoceptor antagonism. *Anesth Analg*. 1991;72[2]:216-220, com permissão.)

6. **Efeitos oculares.** A epinefrina causa contração dos músculos radiais da íris, produzindo midríase.
7. **Efeitos gastrintestinais e geniturinários**
 - a. Epinefrina, norepinefrina e isoproterenol produzem relaxamento do músculo liso gastrintestinal.
 - b. A ativação dos receptores β -adrenérgicos relaxa o músculo detrusor da bexiga, e a ativação dos receptores α -adrenérgicos contrai o trígono e o esfíncter.
 - c. A vasoconstrição hepatoesplâncica ocorre, bem como o comprometimento do fluxo sanguíneo renal, à medida que o débito cardíaco (DC) é desviado para a vasculatura dilatada dos músculos esqueléticos.
8. **A coagulação** é acelerada pela epinefrina. Um estado hipercoagulável presente durante os períodos intraoperatório e

pós-operatório pode refletir a liberação de epinefrina associada ao estresse.

- B. **A norepinefrina** é o neurotransmissor endógeno sintetizado e armazenado nas terminações simpáticas pós-ganglionares e liberado com a estimulação dos nervos simpáticos. A norepinefrina estimula os receptores adrenérgicos β_1 e α_1 (ver Tabela 18-1). Uma infusão contínua de norepinefrina, 2 a 16 μg por minuto, pode ser usada para tratar a hipotensão refratária.

1. **Usos clínicos.** A utilidade primária da norepinefrina é como um potente vasoconstritor para aumentar a resistência vascular periférica total e a pressão arterial média (PAM). Ela é um agente de primeira linha no tratamento da hipotensão refratária durante a sepse grave. A vasoconstrição e a redistribuição de fluxo induzidas pela norepinefrina podem aumentar o fluxo sanguíneo esplâncnico e o débito urinário em pacientes sépticos gravemente hipotensos.
2. **Efeitos colaterais.** O uso da norepinefrina como um agente inotrópico é limitado por sua ação como um potente vasoconstritor. A vasoconstrição excessiva e a redução da perfusão dos leitos vasculares renal, esplâncnico e periférico podem levar à hipoperfusão e à isquemia dos órgãos-alvo.

- C. **A dopamina** é uma catecolamina endógena que regula as funções cardíaca, vascular e endócrina, sendo um importante neurotransmissor no SNC e no sistema nervoso periférico. Os receptores da dopamina também podem estar associados com o mecanismo neural para “recompensa” que está associado com a dependência de cocaína e álcool. Tradicionalmente, a farmacocinética da dopamina tem sido atribuída aos efeitos doses-dependentes sobre vários receptores (muito simplista, já que, mesmo em indivíduos saudáveis, há uma ampla faixa de respostas clínicas, dependendo da variabilidade individual na farmacocinética). Independentemente das velocidades de infusão IV idênticas, pode haver uma variabilidade 10 a 75 vezes nas concentrações de dopamina plasmática produzida, mesmo em indivíduos saudáveis com metabolismo normal do fármaco. Os efeitos da dopamina não podem ser previstos com base na dose, e o fármaco deve ser titulado para o seu efeito. A dopamina aumenta o DC pela estimulação dos receptores β_1 , aumentando o volume sistólico (VS) (menos arritmogênico do que a epinefrina). O metabolismo rápido da dopamina com meia-vida de eliminação de 1 a 2 minutos demanda o seu uso em infusão contínua (1 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$) para manter concentrações plasmáticas terapêuticas.

1. **Usos clínicos**

- a. A dopamina é usada clinicamente para aumentar o DC em pacientes com contratilidade diminuída, baixa pressão

arterial sistêmica e baixo débito urinário, sintomas que podem ocorrer após um *bypass* cardiopulmonar ou na insuficiência cardíaca (IC) crônica (única entre as catecolaminas, que é capaz de aumentar simultaneamente a contratilidade miocárdica, o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular [TFG], a excreção de sódio e o débito urinário).

- b. Os efeitos farmacológicos divergentes da dopamina e da dobutamina produzem uma melhora maior no DC com doses menores do que pode ser obtida por qualquer um dos fármacos isoladamente. O objetivo da terapia combinada é aumentar a perfusão coronariana e o DC, ao mesmo tempo em que diminui a pós-carga, do mesmo modo que um balão intra-aórtico (BIA).

2. Dopamina em dose renal

- a. O termo *dopamina em dose renal* ou *dopamina em baixa dose* se refere à infusão contínua de pequenas doses (1 a 3 $\mu\text{g/kg/minuto}$) de dopamina ao paciente para promover o fluxo sanguíneo renal. Em indivíduos saudáveis, a dopamina em baixa dose aumenta o fluxo sanguíneo renal e induz a natriurese e a diurese.
- b. O termo *dopamina em dose renal ou em baixa dose* é enganador, uma vez que a dopamina tem muitos efeitos em locais que não os rins, mesmo em baixas doses.
- c. Na ausência de dados que confirmem a eficácia da dopamina na prevenção da insuficiência renal aguda (IRA), a dopamina em dose renal não pode ser recomendada.

3. Efeitos cardiovasculares.

A dopamina está associada, mais do que a dobutamina ou a epinefrina, com taquicardia sinusal relacionada à dose e com o potencial de causar arritmias ventriculares. Isso pode predispor à isquemia miocárdica por precipitar taquicardia, aumentando a contratilidade e a pós-carga e precipitando vasoespasma das artérias coronárias.

4. Efeitos gastrintestinais.

Não há evidência de que a dopamina em baixa dose tenha efeitos benéficos sobre a função esplâncnica ou reduza a progressão para falência múltipla de órgãos na sepse.

5. Efeitos endócrinos e imunológicos

- a. A dopamina interfere nas funções metabólica e imunológica por meio dos seus efeitos sobre a função dos hormônios e dos linfócitos.
- b. Na fase aguda de uma doença, a dopamina induz o padrão de hipopituitarismo visto na doença crítica prolongada e no estresse crônico. Quando a dopamina é usada na fase crô-

- nica da doença, ela suprime ainda mais as concentrações circulantes dos hormônios hipofisários.
- c. Os efeitos globais da dopamina são suprimir a secreção e a função dos hormônios da hipófise anterior, agravando o catabolismo e a função imune celular e induzindo o hipotireoidismo central.
 6. **Efeitos respiratórios.** A infusão de dopamina em baixa dose interfere na resposta ventilatória à hipoxemia e hipercapnia arterial, refletindo o papel da dopamina como um neurotransmissor inibitório nos corpos carotídeos (o resultado é depressão da ventilação em pacientes que estão sendo tratados com dopamina para aumentar a contratilidade miocárdica).

II. Catecolaminas sintéticas (ver Tabela 18-1) (ver Fig. 18-1)

- A. **O isoproterenol** é o ativador mais potente entre todos os simpaticomiméticos com atividade nos receptores β_1 e β_2 (2 a 3 vezes mais potentes do que a epinefrina e pelo menos 100 vezes mais ativo do que a norepinefrina, desprovido de efeitos α -agonista). Os efeitos cardiovasculares do isoproterenol refletem a ativação dos receptores β_1 no coração e dos receptores β_2 nos músculos esqueléticos. Embora o DC possa aumentar, aumentando, assim, a PAS, a PAM pode diminuir devido à redução na resistência vascular sistêmica (RVS) e à diminuição associada na pressão arterial diastólica (PAD). A lentificação compensatória reflexa da FC mediada pelos barorreceptores não ocorre durante a infusão de isoproterenol porque a PAM não é aumentada. O metabolismo do isoproterenol no fígado pela catecol-O-metiltransferase é rápido, necessitando infusão contínua para manter concentrações plasmáticas terapêuticas.
 1. **Usos clínicos.** Uma infusão contínua de isoproterenol, 1 a 5 μg por minuto, é eficaz para aumentar a FC em adultos na presença de bloqueio cardíaco. O isoproterenol é usado para prover aumentos sustentados na FC antes da inserção de um marca-passo temporário ou permanente.
 2. **Efeitos adversos.** Vasodilatação e pressão arterial (PA) diminuída podem limitar o uso de isoproterenol. A combinação de PAD diminuída e arritmias pode levar à isquemia miocárdica.
- B. **A dobutamina** é uma catecolamina sintética derivada do isoproterenol que consiste em uma mistura racêmica 50:50 de dois estereoisômeros. A dobutamina tem potentes efeitos β_1 -adrenérgicos com atividade β_2 -adrenérgica mais fraca. O seu efeito sobre os receptores α aumenta com doses maiores. Como a dobutamina não possui atividade vasoconstritora clinicamente importante, ela pode ser ineficaz em pacientes que requerem RVS aumentada em vez de aumento do DC para aumentar a pressão arterial sistêmica.

A dobutamina afeta a FC por meio da sua ação nos receptores β_1 -adrenérgicos. A dobutamina estimula a automaticidade do nó sinusal, bem como a condução nodal atrioventricular e ventricular. Em baixas doses, aumentos na FC podem ser mínimos. Contudo, doses altas de dobutamina ($> 10 \mu\text{g/kg/minuto IV}$) podem predispor o paciente à taquicardia e a arritmias cardíacas. Ao contrário da dopamina, a dobutamina não age indiretamente estimulando a liberação da norepinefrina endógena. A dobutamina não ativa os receptores dopaminérgicos para aumentar o fluxo sanguíneo renal. O fluxo sanguíneo renal, contudo, pode melhorar como resultado de aumentos no DC induzido por fármacos. O rápido metabolismo da dobutamina (meia-vida de 2 minutos) impõe que a sua administração seja em infusão contínua de 2 a $10 \mu\text{g/kg/minuto}$, a fim de manter concentrações plasmáticas terapêuticas.

1. Usos clínicos

- A dobutamina produz potentes efeitos agonistas β -adrenérgicos em doses menores do que $5 \mu\text{g/kg/minuto IV}$ aumentando a contratilidade miocárdica (receptores β_1 e α_1) e causando um grau modesto de vasodilatação periférica (receptores β_2).
- A dobutamina é usada para melhorar o DC em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), bem como é útil para o desmame do *bypass* cardiopulmonar. Os vasodilatadores podem ser combinados com a dobutamina ou a dopamina para reduzir a pós-carga, otimizando o DC na presença de RVS aumentada.

- Efeitos adversos.** O uso da dobutamina pode ser limitado pela ocorrência de taquiarritmias (ocorrem mais frequentemente em doses mais altas ou em pacientes com arritmias subjacentes ou IC).

III. Simpaticomiméticos sintéticos não catecolamínicos (Fig. 18-4)

- A **efedrina** é um simpaticomimético sintético de ação indireta (estimulação da liberação de norepinefrina endógena) e direta (estimulação dos receptores α - e β -adrenérgicos). A lenta inativação e excreção da efedrina são responsáveis pela duração de ação prolongada deste simpaticomimético.

1. Usos clínicos

- Efedrina, 5 a 10 mg IV, administrada a adultos, é um simpaticomimético comumente selecionado para aumentar a pressão arterial sistêmica na presença de bloqueio do sistema nervoso simpático (SNS) produzido por anestesia regional ou hipotensão devido a anestésicos inalatórios ou injetados.

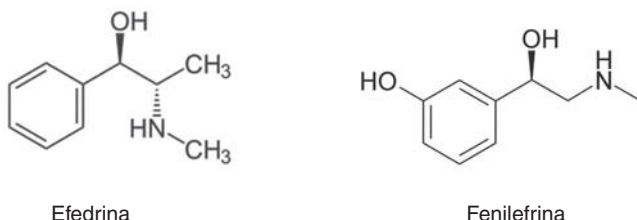


FIGURA 18-4 Simpaticomiméticos sintéticos não catecolamínicos.

- b. Até recentemente, a efedrina foi considerada o simpaticomimético preferido para administração a parturientes que apresentavam pressão arterial sistêmica diminuída devido à raquianestesia ou subdural. Revisões recentes de estudos da efedrina *versus* fenilefrina concluíram que o controle da pressão arterial sistêmica é similar com ambos os fármacos, mas a fenilefrina está associada com um maior pH da artéria umbilical no parto do que a efedrina (parece que um α -agonista como a fenilefrina pode ser preferível à efedrina para o tratamento da hipotensão materna).
2. **Os efeitos cardiovasculares** da efedrina lembram os da epinefrina, mas sua resposta de elevação da pressão arterial sistêmica é menos intensa e dura aproximadamente 10 vezes mais.
 - a. A efedrina IV resulta em aumentos na PAS e na PAD, na FC e no DC.
 - b. O principal mecanismo para os efeitos cardiovasculares produzidos pela efedrina é o aumento da contratilidade miocárdica devido à ativação dos receptores β_1 . Na presença de bloqueio β -adrenérgico pré-existente, os efeitos cardiovasculares da efedrina podem lembrar respostas mais típicas de estimulação do receptor α -adrenérgico.
 - c. Uma segunda dose de efedrina produz uma resposta menos intensa da pressão arterial sistêmica do que a primeira dose (taquifilaxia ocorre com muitos simpaticomiméticos).
- B. **A fenilefrina** simula os efeitos da norepinefrina, mas é menos potente e tem maior duração (estimula principalmente os receptores α_1 -adrenérgicos por um efeito direto, com apenas uma pequena parte da resposta farmacológica sendo de ação indireta devido à sua capacidade de produzir liberação de norepinefrina). A fenilefrina exerce mínimos efeitos sobre os receptores β -adrenérgicos. A dose de fenilefrina necessária para estimular os receptores α_1 é

muito menor do que a dose que estimula os receptores α_2 . A fenilefrina causa primariamente venoconstrição em vez de constrição arterial.

1. Usos clínicos

- a. Fenilefrina, 50 a 200 μg IV em bólus, frequentemente é administrada a adultos para tratar as diminuições da pressão arterial sistêmica que acompanham o bloqueio do SNS produzido por uma anestesia regional e vasodilatação periférica após a administração de anestésicos injetados ou inalatórios.
- b. Acredita-se que a fenilefrina seja particularmente útil em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e em pacientes com estenose aórtica porque ela aumenta a pressão de perfusão coronariana sem efeitos colaterais cronotrópicos, ao contrário da maioria dos outros simpaticomiméticos.
- c. A fenilefrina tem sido usada em infusão contínua (20 a 100 $\mu\text{g}/\text{minuto}$) em adultos para manter a pressão arterial (PA) normal durante a cirurgia.
- d. Os efeitos do reflexo vagal produzido pela fenilefrina podem ser usados para lentificar a FC na presença de taquiarritmias supraventriculares hemodinamicamente significativas.
- e. Aplicada topicamente, a fenilefrina é amplamente disponível como descongestionante nasal (Neo-Sinefrina).

2. Efeitos cardiovasculares

- a. A injeção IV rápida de fenilefrina em pacientes com DAC produz vasoconstrição periférica dose-dependente e aumentos na pressão arterial sistêmica que são acompanhados por reduções no DC (Fig. 18-5).
- b. Diminuições no DC podem refletir pós-carga aumentada, mas mais provavelmente são devidas à bradicardia reflexa mediada por barorreceptores em resposta a aumentos na PAD induzidos por fármacos.
- c. A pressão da artéria pulmonar (PAP) é aumentada pela fenilefrina.

3. **Efeitos metabólicos.** A estimulação dos receptores α por uma infusão contínua de fenilefrina durante a reposição aguda de potássio interfere no movimento de íons potássio através das membranas celulares para dentro das células (Fig. 18-6). A administração de fenilefrina na ausência de uma reposição aguda de potássio não altera a concentração de potássio plasmático.

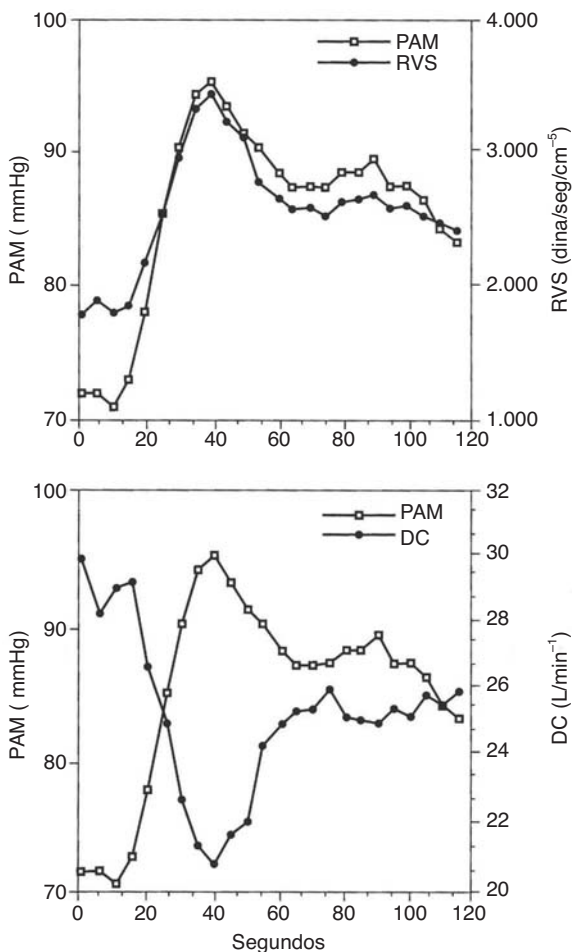


FIGURA 18-5 Resposta hemodinâmica à injeção intravenosa rápida de fenilefrina em um único paciente. A pressão arterial média (PAM) e a resistência vascular sistêmica (RVS) aumentam, e o débito cardíaco (DC) diminui em resposta à fenilefrina, com o efeito máximo ocorrendo 42 segundos após a administração do fármaco. (De Schwinn DA, Reves JG. Time course and hemodynamic effects of alpha-1-adrenergic bolus administration in anesthetized patients with myocardial disease. *Anesth Analg*. 1989;68[5]:571-578, com permissão.)

4. Tratamento da overdose

- Manifestações sistêmicas da ativação do SNS (hipertensão arterial sistêmica, taquicardia, bradicardia mediada pelo barorreceptor) podem acompanhar a absorção vascular de α -agonistas (fenilefrina, epinefrina) quando usados como vasoconstritores tópicos ou injetados no campo cirúrgico.
- Como o bloqueio do receptor β_1 reduz o DC, o tratamento da crise hipertensiva induzida pela fenilefrina com fármacos bloqueadores β -adrenérgicos é *contraindicado*.
- A hipertensão sistêmica induzida pela administração IV de α -agonistas pode não requerer tratamento. A duração de ação da fenilefrina e da adrenalina IV é breve, e a hipertensão pode se resolver espontaneamente sem intervenções farmacológicas. A hipertensão grave pode requerer intervenções farmacológicas, mas o tratamento não deve reduzir a capacidade do miocárdio estressado de aumentar a contratilidade e a FC (fármacos vasodilatadores como o nitroprussiato ou a nitroglicerina estão indicados).

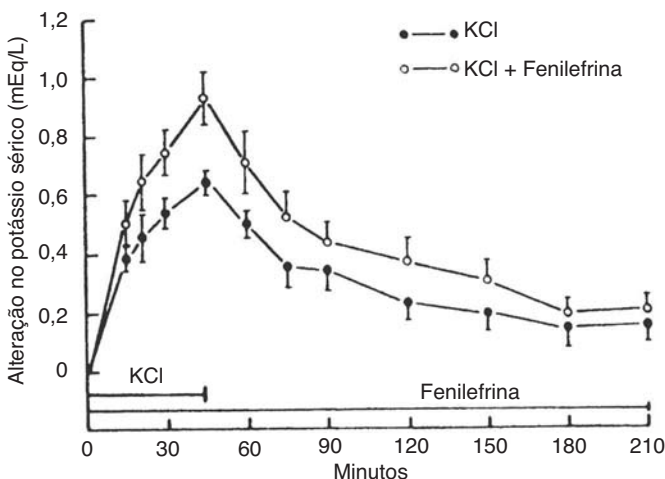


FIGURA 18-6 Concentrações de potássio plasmático (K^+) durante a infusão de cloreto de potássio (KCl) aumentam mais em pacientes que também estão recebendo fenilefrina. (De Williams ME, Rosa RM, Silva P, et al. Impairment of extrarenal potassium disposal by alpha-adrenergic stimulation. *N Engl J Med.* 1984;311[3]:145-149, com permissão.)

IV. Agonistas seletivos β_2 -adrenérgicos relaxam os bronquíolos e o músculo liso uterino, mas, em contraste com o isoproterenol, geralmente não têm efeitos estimulantes (β_1) no coração (Tabela 18-2) (Fig. 18-7).

A. Usos clínicos

1. Os agonistas β_2 -adrenérgicos são o tratamento preferido para episódios agudos de asma e para a prevenção da asma induzida pelo exercício (dividida naqueles com duração de ação intermediária [3 a 6 horas] e aqueles de ação prolongada [> 12 horas]).
2. Agonistas β_2 -adrenérgicos podem ser administrados como infusões contínuas para parar contrações uterinas prematuras (tocolíticos).

B. Via de administração

1. Os broncodilatadores β_2 -adrenérgicos podem ser administrados VO, por inalação, SC ou por injeção IV. A via inalatória é preferida, porque os efeitos colaterais são menores para qualquer grau de broncodilatação.
2. Com a técnica ideal de inalação (comprimir o inalador enquanto faz uma aspiração profunda lenta durante 5 a 6 segundos, e então prender a inspiração por 10 segundos), aproximadamente 12% dos fármacos são fornecidos por inalador dosimetrado para os pulmões; o restante é depositado na boca, na faringe e na laringe.
3. A presença de um tubo endotraqueal (TET) diminui em aproximadamente 50 a 70% a quantidade de fármaco fornecida por um inalador dosimetrado que atinge a traqueia. A ativação do inalador durante uma inspiração fornecida mecanicamente aumenta a quantidade do fármaco que passa além da porção distal do tubo traqueal.

C. Efeitos colaterais. A ampla distribuição dos receptores β_2 -adrenérgicos torna provável que as respostas indesejáveis possam ocorrer quando os agonistas β_2 -adrenérgicos sofrem absorção sistêmica.

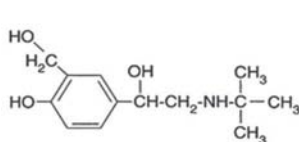
1. O principal efeito colateral em indivíduos acordados em tratamento com agonistas β_2 -adrenérgicos é tremor (causado por estimulação direta dos receptores β_2 nos músculos esqueléticos). A FC aumentada é menos comum com os agonistas seletivos β_2 -adrenérgicos.
2. Em pacientes com asma aguda, grave, os agonistas β_2 -adrenérgicos podem causar uma redução transitória na oxigenação arterial que presumidamente reflete o relaxamento da vasoconstrição compensatória em áreas de ventilação diminuída (o oxigênio suplementar está indicado).

TABELA 18-2

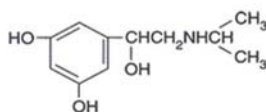
Farmacologia comparativa dos broncodilatadores agonistas seletivos β_2 -adrenérgicos

	Seletividade β_2	Efeito máximo (min)	Duração de ação (h)	Concentração ($\mu\text{g}/\text{jato}$)	Método de administração
Salbutamol	Alta	30-60	4	90	MDI, VO
Metaproterenol	Moderada	30-60	3-4	200	VO, SC
Terbutalina	Alta	60	4	200	MDI, VO, SC

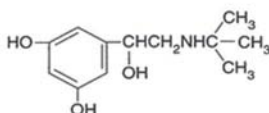
MDI, inalador dosimetrado; VO, via oral; SC, subcutânea.



Salbutamol



Metaproterenol



Terbutalina

FIGURA 18-7 Agonistas seletivos β_2 -adrenérgicos.

3. A mortalidade aumentada em pacientes com asma grave tratados com agonistas β_2 -adrenérgicos é mais provavelmente um reflexo da gravidade da asma em vez de um efeito tóxico da terapia medicamentosa.
 4. As respostas metabólicas agudas aos agonistas β_2 -adrenérgicos incluem hiperglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.
- D. **Salbutamol** (conhecido como Albuterol nos Estados Unidos) é o agonista seletivo β_2 -adrenérgico preferido para o tratamento do broncoespasmo agudo causado por asma.
1. A administração é mais frequentemente por meio de inalador dosimetrado, produzindo cerca de 100 μg por jato; a dose usual é de dois jatos fornecidos durante inalações profundas com 1 a 5 minutos entre eles. Essa dose pode ser repetida a cada 4 a 6 horas, não excedendo 16 a 20 jatos por dia.
 2. Alternativamente, 2,5 a 5 mg de salbutamol (0,5 a 1 mL de uma solução a 0,5% em 5 mL de solução fisiológica [SF]) podem ser administrados por nebulização a cada 15 minutos por 3 a 4 doses, seguido por tratamentos a cada hora durante as horas iniciais de terapia. A duração de ação de uma dose inalada é de cerca de 4 horas, mas o alívio significativo dos sintomas pode persistir por até 8 horas.
 3. Os efeitos do salbutamol e dos anestésicos voláteis sobre o tônus broncomotor são aditivos.

- E. **O metaproterenol*** é um agonista seletivo β_2 -adrenérgico usado para tratar a asma.
- F. **A terbutalina** é predominantemente um agonista β_2 -adrenérgico que pode ser administrada VO, SC ou por inalação para tratar a asma. A administração SC da terbutalina (0,25 mg) produz respostas que lembram as da epinefrina, mas a duração da ação é maior.

V. Glicosídeos cardíacos (Fig. 18-8)

- A. **A digoxina** é usada mais frequentemente durante o período perioperatório para o manejo das taquiarritmias supraventriculares. O uso da digoxina para tratar as reduções agudas na contratilidade ventricular esquerda é incomum devido à disponibilidade de fármacos mais potentes e menos tóxicos. A digoxina pode ser selecionada apenas para o tratamento de sintomas que persistem após a administração de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de antagonistas β -adrenérgicos.
1. A administração IV do propranolol ou do esmolol combinado com digoxina pode prover o controle mais rápido das taquiarritmias supraventriculares e minimizar a probabilidade de intoxicação por permitir reduções na dose de ambas as classes de fármacos.

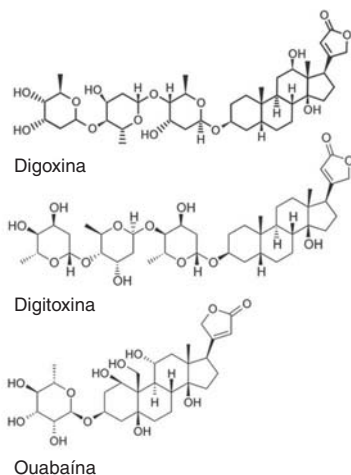


FIGURA 18-8 Glicosídeos cardíacos.

* N. de R.T. O metaproterenol não está disponível no Brasil.

2. A cardioversão por corrente direta na presença de digoxina pode ser perigosa devido ao maior risco de desenvolvimento de arritmias cardíacas, incluindo fibrilação ventricular (FV).
 3. Em aproximadamente 30% dos pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White, o digital reduz a refratariedade na via de condução acessória a ponto de os impulsos atriais rápidos causarem FV.
 4. A digoxina pode ser prejudicial em pacientes com estenose hipertrófica subaórtica, porque a contratilidade miocárdica aumentada intensifica a resistência à ejeção ventricular.
- B. **Farmacocinética.** A digoxina é eliminada quase completamente por excreção renal, com uma meia-vida de 1 a 2 dias. A meia-vida é inversamente proporcional à TFG, aumentando com a idade ou com doença renal.
- C. **Mecanismo de ação**
1. Os glicosídeos cardíacos inibem seletiva e reversivelmente o sistema de transporte iônico (bomba de sódio) sódio-potássio adenosina trifosfatase (ATPase) localizado no sarcolema (parede celular) das células cardíacas.
 2. Além dos efeitos inotrópicos positivos, os glicosídeos cardíacos melhoram a atividade do sistema nervoso parassimpático, levando a um retardo na condução dos impulsos cardíacos através do nó atrioventricular (AV) e a reduções na FC.
 3. Os efeitos eletrofisiológicos das concentrações plasmáticas terapêuticas dos glicosídeos cardíacos se manifestam no eletrocardiograma (ECG) como (a) intervalos PR prolongados devido a um retardo na condução dos impulsos cardíacos através do nó AV, (b) intervalos QTc encurtados devido a uma depolarização ventricular mais rápida, (c) depressão do segmento ST (escafoide ou escavado) devido a menor inclinação da fase 3 de depolarização dos potenciais de ação cardíacos e (d) amplitude diminuída ou inversão das ondas T. O intervalo PR raramente é prolongado em mais de 0,25 segundos.
 4. Quando o digital é descontinuado, as alterações no ECG desaparecem em algumas semanas.
- D. **Toxicidade.** Os glicosídeos cardíacos têm uma faixa terapêutica estreita (estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes que estão sendo tratados com glicosídeos cardíacos apresentem alguma forma de toxicidade digital). A causa mais frequente de intoxicação digital na ausência de disfunção renal é a administração concomitante de diuréticos que causam depleção de potássio. Durante anestesia, a hiperventilação dos pulmões do paciente pode reduzir a concentração de potássio sérico, em média, 0,5 mEq/L para cada 10 mmHg de redução na pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2). A hipo-

calemia provavelmente aumenta a ligação miocárdica com os glicosídeos cardíacos, resultando em um aumento do efeito da medicação.

1. **Diagnóstico.** A digoxina frequentemente é administrada em situações nas quais a intoxicação digitalica é difícil de distinguir dos efeitos da doença cardíaca.
 - a. A determinação da concentração da digoxina plasmática pode ser usada para indicar a provável presença de intoxicação digitalica. A concentração de digoxina plasmática de menos de 0,5 ng/mL elimina a possibilidade de intoxicação digitalica. Anorexia, náuseas e vômitos são manifestações precoces de intoxicação digitalica. Estes sintomas, quando presentes no pré-operatório de pacientes em uso de glicosídeos cardíacos, devem levantar suspeita de toxicidade digitalica.
 - b. Não há características inequívocas no ECG que confirmem a presença de intoxicação digitalica. Todavia, as concentrações plasmáticas tóxicas de digital geralmente causam arritmias cardíacas atriais ou ventriculares (automaticidade aumentada) e condução retardada dos impulsos cardíacos por meio do nó AV (intervalo PR prolongado no ECG), culminando em bloqueio cardíaco incompleto a completo.
2. **O tratamento** da intoxicação digitalica inclui (a) correção das causas predisponentes (hipocalemia, hipomagnesemia, hipoxemia arterial), (b) administração de fármacos (fenitoína, lidocaína, atropina), para tratar as arritmias cardíacas, e (c) inserção de um marca-passo cardíaco transvenoso artificial temporário, se houver bloqueio cardíaco completo.
 - a. O potássio suplementar diminui a ligação do digital com o músculo cardíaco e antagoniza diretamente os efeitos cardiotônicos dos glicosídeos cardíacos. As concentrações séricas de potássio devem ser determinadas antes do tratamento, porque o potássio suplementar na presença de um alto nível pré-existente de potássio plasmático intensificará o bloqueio AV e deprimirá a automaticidade dos marca-passos ectópicos nos ventrículos, levando a bloqueio cardíaco completo.
 - b. Se a função renal for normal e não houver bloqueio na condução AV, é aceitável administrar potássio, 0,025 a 0,050 mEq/kg IV, para tratar arritmias cardíacas com risco à vida associadas com intoxicação digitalica, obviamente com monitorização contínua do ECG.
 - c. Fenitoína (0,5 a 1,5 mg/kg IV ao longo de 5 minutos) ou lidocaína (1 a 2 mg/kg IV) é eficaz na supressão de arritmias cardíacas ventriculares causadas por digital.
 - d. Atropina, 35 a 70 µg/kg IV, pode ser administrada para aumentar a FC, a fim de compensar a atividade excessiva

do sistema nervoso parassimpático (SNP) produzida por concentrações plasmáticas tóxicas de digitálicos.

- e. O propranolol é eficaz na supressão da automaticidade aumentada produzida pela intoxicação digitálica, mas a sua tendência em aumentar a refratariedade do nó AV limita a sua utilidade quando há bloqueio na condução.
- f. A toxicidade digitálica com risco à vida pode ser tratada pela administração de anticorpos antidigoxina, diminuindo, assim, a concentração de digoxina plasmática.

E. Interação medicamentosa

1. A quinidina produz um aumento dose-dependente na concentração plasmática de digoxina que se torna aparente dentro de 24 horas após a primeira dose. Esse efeito da quinidina pode ser devido ao deslocamento da digoxina dos locais de ligação nos tecidos.
2. A experiência clínica não suporta a ocorrência de uma incidência aumentada de arritmias cardíacas em pacientes sendo tratados com glicosídeos cardíacos e em uso de succinilcolina.
3. Os simpaticomiméticos com efeitos agonistas β -adrenérgicos podem aumentar a probabilidade de arritmias cardíacas na presença de glicosídeos cardíacos.
4. A administração IV de cálcio pode precipitar arritmias cardíacas em pacientes em uso de glicosídeos cardíacos.

VI. Inibidores seletivos da fosfodiesterase. Os inibidores da fosfodiesterase são um grupo heterogêneo de compostos não glicosídicos, não catecolamínicos que exercem uma ação inibitória competitiva nas enzimas fosfodiesterase (Fig. 18-9). Os inibidores seletivos da fração III da fosfodiesterase (PDE III, do inglês *phosphodiesterase*) diminuem a hidrólise do AMPc, levando a uma concentração intracelular aumentada de AMPc no miocárdio e no músculo liso vascular. Os inibidores seletivos da PDE III agem independentemente dos receptores β -adrenérgicos e aumentarão a contratilidade miocárdica em pacientes com depressão miocárdica por bloqueio dos β receptores e em pacientes que têm uma hiporregulação dos receptores β -adrenérgicos e são refratários à terapia com catecolaminas. Os inibidores da PDE III têm a maior utilidade clínica em pacientes que se beneficiariam de terapia combinada inotrópica e vasodilatadora.

- A. A amrinona (inamrinona) age como um inibidor seletivo da PDE III e produz efeitos vasodilatadores e inotrópicos positivos doses-dependentes que se manifestam como DC aumentado e diminuição da PAD final do ventrículo esquerdo (VE). O nome amrinona foi alterado para inamrinona nos Estados Unidos, em 2000, para

evitar confusão com a amiodarona. A administração IV de uma dose de ataque, 0,5 a 1,5 mg/kg, aumenta o DC em 5 minutos, com efeitos inotrópicos positivos detectáveis que persistem por aproximadamente 2 horas. Após a dose inicial, uma infusão de manutenção de 2 a 10 $\mu\text{g/kg/minuto}$ produz efeitos inotrópicos positivos que são mantidos durante a infusão (taquifilaxia não ocorre).

- B. **Milrinona** é um derivado da amrinona com quase 30 vezes a potência inotrópica da amrinona, mas com menos efeitos adversos colaterais. Devido à sua incidência reduzida de efeitos colaterais, a milrinona substituiu a amrinona no uso clínico. O DC melhora como resultado de aumento da inotropia, bem como o relaxamento do músculo liso vascular dos vasos pulmonares e periféricos. A milrinona é administrada em bólus, IV de 50 $\mu\text{g/kg}$, durante 10 minutos, seguida de uma infusão contínua de 0,375 a 0,75 $\mu\text{g/kg/minuto}$, para manter as concentrações plasmáticas de milrinona em níveis terapêuticos ou acima.

1. Usos clínicos

- A milrinona pode ser útil no manejo da disfunção ventricular esquerda aguda (o desmame bem sucedido do *bypass* cardiopulmonar de pacientes de alto risco pode ser aumentado pela administração de milrinona).
- A milrinona pode potencializar os efeitos dos agentes adrenérgicos, bem como ajudar a aumentar o inotropismo em pacientes com IC crônica que têm uma *downregulation* dos receptores β_1 -adrenérgicos.
- A milrinona é particularmente útil na hipertensão pulmonar (reduz a PAP mais efetivamente do que outros agentes inotrópicos positivos).

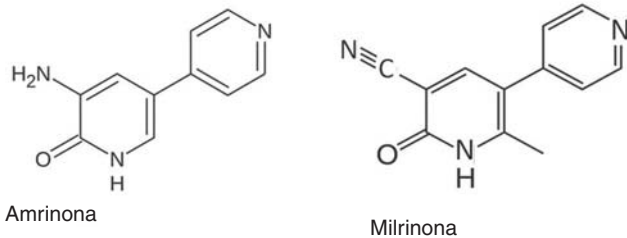


FIGURA 18-9 Inibidores seletivos do subtipo III da fosfodiesterase, amrinona e milrinona.

- d. A milrinona está associada com mais vasodilatação e maiores reduções na RVS e na PA do que a dobutamina. Ao contrário da dobutamina, a milrinona raramente causa taquicardia.
 - e. A escolha entre a dobutamina e a milrinona pode ser baseada em diferenças hemodinâmicas. A milrinona pode ser preferida em situações com altas pressões de enchimento, PAP elevada, necessidade de bloqueio β continuado, responsividade diminuída à terapia com catecolaminas e risco aumentado de taquiarritmias. A dobutamina pode ser preferida em situações com vasodilatações significativas ou disfunção renal.
2. **Efeitos colaterais**
- a. A rápida administração de milrinona pode diminuir a RVS, reduzir o retorno venoso e resultar em hipotensão.
 - b. A rápida administração de grandes doses de ataque IV também pode estar associada com arritmias (aumento da condução nodal AV).

VII. O cálcio está presente no corpo em maiores quantidade do que qualquer outro mineral. O cálcio é importante para (a) transmissão neuromuscular, (b) contração dos músculos esqueléticos, (c) contratilidade do músculo cardíaco, (d) coagulação sanguínea e (e) exocitose necessária para liberação de neurotransmissores. Além disso, o cálcio é o principal componente do osso. O cálcio é um potente inotrópico. O aumento da concentração plasmática de cálcio ionizado com a administração exógena de cloreto de cálcio ou gluconato de cálcio é usado comumente para tratar a depressão cardíaca que pode acompanhar a administração de anestésicos voláteis, transfusão de sangue com citrato e após *bypass* cardiopulmonar.

A. Dosagem do cálcio

1. A concentração plasmática de cálcio é mantida entre 4,3 e 5,3 mEq/L (8,5 a 10,5 mg/dL) por controle endócrino do transporte iônico no rim, intestino e osso, mediado pela vitamina D, paratormônio e calcitonina.
2. O cálcio plasmático total consiste em (a) cálcio ligado à albumina, (b) complexo de cálcio com citrato e íons fósforo e (c) cálcio ionizado livremente difusível.
3. É o cálcio ionizado, e não o cálcio plasmático total, que produz os efeitos fisiológicos do cálcio (hipoalbuminemia e hipofosfatemia geralmente não estão associadas com sinais de hipocalcemia, mas grandes transfusões podem estar associadas com hipocalcemia aguda devido à ligação do cálcio ionizado com o anticoagulante citrato).

4. O cálcio ionizado, em geral, representa aproximadamente 45% da concentração plasmática total. A fração ionizada do cálcio se altera com o pH, porque o cálcio e os íons hidrogênio competem pelos locais de ligação na albumina. A acidose aumenta o cálcio ionizado, e a alcalose o reduz. A maioria dos laboratórios mede diretamente o cálcio ionizado, o meio de interesse clínico. Uma concentração plasmática normal de cálcio ionizado é 1 a 1,26 mmol/L (2 a 2,5 mEq/L ou 4 a 5 mg/dL).

Simpaticolíticos

- I. Os antagonistas dos receptores α - e β -adrenérgicos impedem a interação do neurotransmissor endógeno norepinefrina ou dos simpaticomiméticos com os receptores adrenérgicos correspondentes e atenuam os mecanismos homeostáticos do sistema nervoso simpático (SNS), produzindo respostas farmacológicas previsíveis.
- II. Os antagonistas dos receptores α -adrenérgicos se ligam seletivamente aos receptores α -adrenérgicos e interferem na capacidade das catecolaminas, ou de outros simpaticomiméticos, de provocar respostas α no coração e nos vasos periféricos. Hipotensão ortostática, taquicardia reflexa mediada pelo barorreceptor e impotência são efeitos colaterais invariáveis do bloqueio α -adrenérgico.
 - A. **Mecanismo de ação.** Fentolamina, prazosina e ioimbina são antagonistas α -adrenérgicos competitivos (ligação reversível com os receptores), e a fenoxibenzamina* se liga de forma covalente com os receptores α -adrenérgicos para produzir um tipo de bloqueio receptor α irreversível e insuperável (mesmo doses maciças de simpaticomiméticos são ineficazes até que o efeito da fenoxibenzamina seja finalizado pelo metabolismo).
 - B. **A fentolamina** produz um bloqueio α -adrenérgico transitório, não seletivo (administrado por via intravenosa [IV], produz vasodilatação periférica e redução na pressão arterial sistêmica que reflete bloqueio no receptor α_1 e ação direta da fentolamina sobre o músculo liso vascular). Reduções na pressão arterial (PA) produzem aumento na atividade no SNS mediado pelo barorreceptor que se manifesta como estimulação cardíaca.
 1. **Usos clínicos**
 - a. O principal uso da fentolamina é no tratamento das emergências hipertensivas agudas, como pode ocorrer na ma-

* N. de R.T. A fenoxibenzamina não é comercializada no Brasil.

nipulação intraoperatória de um feocromocitoma ou hiper-reflexia do sistema nervoso autônomo (SNA) (30 a 70 $\mu\text{g/kg}$ IV [até 5 mg], produz uma redução imediata, porém transitória na pressão arterial sistêmica). Uma infusão contínua de fentolamina (0,1 a 2 mg por minuto) pode ser usada para manter uma PA normal durante a ressecção intraoperatória de um feocromocitoma.

- b. A infiltração local com uma solução contendo fentolamina (5 a 15 mg em 10 mL de solução fisiológica [SF]) é adequada quando um simpaticomimético é administrado acidentalmente no espaço extravascular.
- C. **A fenoxibenzamina** age como um antagonista α -adrenérgico não seletivo por se combinar de forma covalente com os receptores α -adrenérgicos (bloqueio nos receptores pós-sinápticos α_1 é mais intenso do que nos receptores α_2).
 1. **Farmacocinéticos.** A instalação de um bloqueio α -adrenérgico é lenta, levando até 60 minutos para atingir o efeito máximo, mesmo após administração IV. Essa demora na instalação se deve ao tempo necessário para modificação estrutural da molécula da fenoxibenzamina, que é necessária para tornar o fármaco farmacologicamente ativo.
 2. **Efeitos cardiovasculares**
 - a. A fenoxibenzamina administrada a um paciente supino normovolêmico na ausência de atividade aumentada do SNS produz pouca alteração na pressão arterial sistêmica. A hipotensão ortostática, contudo, é proeminente, especialmente na presença de hipertensão pré-existente ou hipovolemia.
 - b. Independente de reduções na PA, o débito cardíaco (DC) frequentemente está aumentado, e o fluxo sanguíneo renal não está muito alterado, a não ser que haja vasoconstrição renal pré-existente.
 3. **Efeitos não cardíacos**
 - a. A fenoxibenzamina previne a ação inibitória da epinefrina sobre a secreção de insulina.
 - b. A estimulação das fibras radiais da íris é evitada, e a miose é um componente proeminente da resposta à fenoxibenzamina.
 4. **Usos clínicos**
 - a. Fenoxibenzamina, 0,5 a 1,0 mg/kg via oral (VO) (prazosina é uma alternativa) é administrada pré-operatoriamente para controlar a PA em pacientes com feocromocitoma. O bloqueio crônico α -adrenérgico, por meio do alívio da vasoconstrição periférica intensa, permite a expansão do volume de líquido intravascular refletido por uma redução no hematócrito.

- b. O tratamento da doença vascular periférica caracterizada por claudicação intermitente não é influenciado favoravelmente por um bloqueio α -adrenérgico porque o fluxo sanguíneo cutâneo, e não o do músculo esquelético, está aumentado. As respostas clínicas mais benéficas ao bloqueio α -adrenérgico são em doenças com um grande componente de vasoconstrição cutânea, como a doença de Raynaud.
- D. **A ioimbina** é um antagonista seletivo dos receptores α_2 pré-sinápticos, levando à maior liberação de norepinefrina nas terminações nervosas. Como resultado, esse fármaco pode ser útil no tratamento do raro paciente que sofre de hipotensão ortostática idiopática. No passado, a ioimbina era usada com sucesso em pacientes do sexo masculino com impotência de origem vascular, diabética e psicogênica.
- E. **A prazosina** é um antagonista seletivo do receptor α_1 pós-sináptico que deixa intacto o efeito inibidor da atividade dos receptores α_2 sobre a liberação da norepinefrina das terminações nervosas. Como resultado, é menos provável que a prazosina produza taquicardia reflexa do que os antagonistas α -adrenérgicos.
- F. **A terazosina** é um antagonista α_1 -adrenérgico de ação prolongada eficaz por VO que pode ser útil no tratamento da hiperplasia prostática benigna devido à sua capacidade de relaxar o músculo liso prostático.
- G. **A tansulosina** é um antagonista α_1 -adrenérgico eficaz VO porque está indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da hiperplasia prostática benigna.
- H. **A tolazolina** é um antagonista competitivo não seletivo dos receptores α -adrenérgicos (tem sido usado para tratar hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido [RN], mas o seu uso com esse propósito tem sido amplamente substituído pelo óxido nítrico).

III. Os antagonistas do receptor β -adrenérgico se ligam seletivamente aos receptores β -adrenérgicos e interferem na capacidade das catecolaminas ou de outros simpaticomiméticos de provocar respostas β . O bloqueio β -adrenérgico induzido por fármacos previne os efeitos das catecolaminas e dos simpaticomiméticos sobre o coração e os músculos lisos das vias aéreas e dos vasos sanguíneos. A terapia com antagonistas β deve ser continuada por todo o período perioperatório para manter os efeitos desejáveis dos fármacos e evitar o risco de hiperatividade do SNS associada com uma descontinuidade abrupta desses fármacos.

A. Mecanismo de ação

1. Os antagonistas do receptor β -adrenérgico exibem afinidade seletiva pelos receptores β -adrenérgicos, onde eles agem por ini-

bição competitiva (a ligação é reversível, de modo que o fármaco pode ser deslocado dos receptores ocupados se quantidades suficientemente grandes do agonista se tornam disponíveis).

2. A administração crônica de antagonistas β -adrenérgicos está associada com um aumento no número de receptores β -adrenérgicos.

B. **Relações estrutura-atividade** (Fig. 19-1)

C. **Classificação** (Tabelas 19-1 e 19-2)

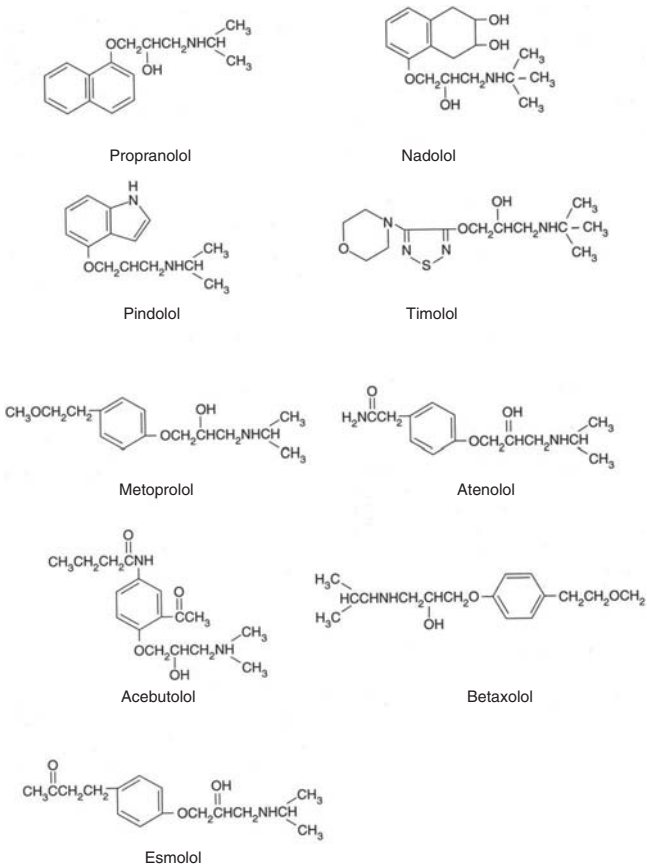


FIGURA 19-1 Antagonistas β -adrenérgicos.

TABELA 19-1

Características comparativas dos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos

	Propranolol	Nadolol	Pindolol	Timolol	Metoprolol
Cardioseletividade	Não	Não	Não	Não	Sim
Atividade agonista parcial	Não	Não	Sim	Não	Não
Ligação proteica (%)	90-95	30	40-60	10	10
<i>Clearance</i>	Hepática	Renal	Hepática/Renal	Hepática	Hepática
Metabólitos ativos	Sim	Não	Não	Não	Não
Meia-vida de eliminação (h)	2-3	20-24	3-4	3-4	3-4
Metabolismo hepático de primeira passagem (estimativa) (%)	75	Mínimo	10-15	50	60
Variabilidade do nível sanguíneo	++++	+	++	+++	++++
Dose VO em adultos (mg)	40-360	40-320	5-20	10-30	50-400
Dose IV em adultos (mg)	1-10		0,4-2	0,4-1	1-15

(continua)

TABELA 19-1

Características comparativas dos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (continuação)

	Atenolol	Acebutolol	Betaxolol	Esmolol
Cardiosseletividade	Sim	Sim	Sim	Sim
Atividade agonista parcial	Não	Sim	Não	Não
Ligação proteica (%)	5	25		55
<i>Clearance</i>	Renal	Hepático/Renal	Hepático/Renal	Hidrólise plasmática
Metabólitos ativos	Não	Sim		Não
Meia-vida de eliminação (h)	6-7	3-4	11-22	0,15
Metabolismo hepático de primeira passagem (estimativa) (%)	10	60		
Variabilidade do nível sanguíneo	+	++		
Dose VO em adultos (mg)	50-200	200-800	10-20	
Dose IV em adultos (mg)	5-10	12,5-50		10-80 IV 50-300 $\mu\text{g/kg/min}$

=, mínimo; ++, modesto; + - +, moderado; + - + +, acentuado.
VO, via oral; IV, intravenoso.

TABELA 19-2

Características comparativas dos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos eficazes no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva

	Metoprolol (liberação prolongada)	Carvedilol	Bisoprolol
Seletividade cardíaca	Sim	Não	Sim
Atividade agonista parcial	Não	Não	Não
Dose oral inicial ^a	6,25 mg 2 x/d	3,125 mg 2 x/d	1,25 mg diariamente
Faixa de dose desejada ^a	50-100 mg ao dia	25-50 mg 2/d	5 mg ao dia

^aDoses recomendadas para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada.

D. Farmacocinética (ver Tabela 19-1)

1. A principal diferença na farmacocinética entre todos os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos é a meia-vida de eliminação, que varia desde curta, para o esmolol (cerca de 10 minutos), a horas, para outros fármacos.
 2. Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos são eliminados por várias vias diferentes, e isso deve ser considerado na presença de disfunção renal e/ou hepática.
 3. A concentração plasmática terapêutica varia enormemente entre esses fármacos e entre pacientes (variabilidade interpacientes). As explicações para a variabilidade interpacientes incluem diferenças no tônus basal do SNS, curva de dose-resposta achatada, de modo que alterações nas concentrações plasmáticas causam alterações mínimas nos efeitos farmacológicos, impacto dos metabólitos ativos e diferenças genéticas nos receptores β -adrenérgicos, as quais influenciam como um paciente individual responde a um determinado fármaco e concentração plasmática.
- E. O propranolol é um antagonista não seletivo do receptor β -adrenérgico que não possui atividade simpaticomimética intrínseca e, assim, é um antagonista puro (antagonismo dos receptores β_1 e β_2 é quase igual) (ver Tabela 19-1). Como o primeiro antagonista β -adrenérgico introduzido clinicamente, o propranolol é o fármaco-padrão com o qual os antagonistas β -adrenérgicos são comparados. Geralmente, o propranolol é administrado de forma

escalonada até ser atingida uma concentração plasmática fisiológica, como indicada por uma frequência cardíaca (FC) de repouso de 55 a 60 batimentos por minuto (bpm).

1. **Efeitos cardíacos**

- a. O propranolol diminui a FC e a contratilidade miocárdica por bloqueio dos receptores β_1 , resultando em redução do DC.
- b. A lentificação da FC induzida pelo propranolol dura mais do que os efeitos inotrópicos negativos, sugerindo uma possível subdivisão dos receptores β_1 .
- c. O bloqueio concomitante dos receptores β_2 pelo propranolol aumenta a resistência vascular periférica, incluindo a resistência vascular coronária, mas predominam as reduções nas necessidades de oxigênio miocárdico induzidas pelo fármaco.

2. **Farmacocinética.** O propranolol é absorvido de forma rápida e quase completa no trato gastrointestinal (TGI), mas a disponibilidade sistêmica do fármaco é limitada por extenso metabolismo hepático de primeira passagem (pode responder por 90 a 95% da dose absorvida). Há uma considerável variação individual na magnitude do metabolismo de primeira passagem hepática, respondendo por diferenças de até 20 vezes nas concentrações plasmáticas de propranolol em pacientes após administração oral de doses comparáveis. O metabolismo hepático de primeira passagem é o motivo da dose oral de propranolol (40 a 800 mg por dia) precisar ser substancialmente maior do que a dose IV (0,05 mg/kg dado com incrementos de 0,5 a 1,0 mg a cada 5 minutos).

- a. **Ligação proteica.** O propranolol é extensamente ligado (90 a 95%) às proteínas plasmáticas. Aumentos induzidos pela heparina nas concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, devido à atividade aumentada da lipase lipoproteica, resultam em diminuição da ligação das proteínas plasmáticas com o propranolol (Fig. 19-2).
- b. **Metabolismo.** A eliminação do propranolol do plasma é feita por metabolismo hepático. Um metabólito ativo, 4-hidroxiopropranolol, é equivalente em atividade ao composto originário. A eliminação do propranolol é bastante reduzida quando o fluxo sanguíneo hepático é reduzido. A insuficiência renal não altera a meia-vida de eliminação do propranolol, mas pode ocorrer o acúmulo de metabólitos.
- c. **Eliminação dos anestésicos locais.** O propranolol diminui a eliminação dos anestésicos locais amida pela redu-

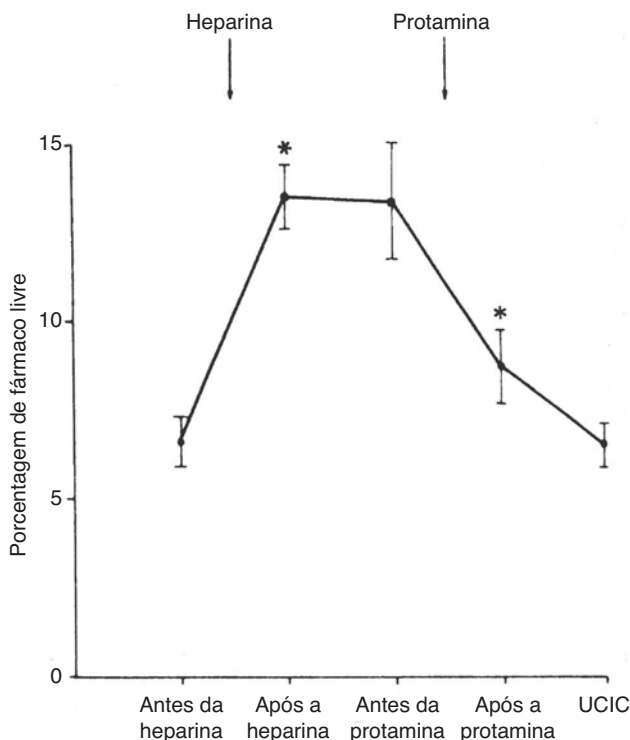


FIGURA 19-2 A administração de heparina está associada com diminuição da ligação das proteínas plasmáticas com o propranolol, que se manifesta como um aumento da concentração de fármaco livre (não ligada) no plasma. (Média \pm DP; * $P < 0,05$.) UCIC, unidade de cuidados intensivos cirúrgicos. (De Wood M, Shand DG, Wood AJ. Propranolol binding in plasma during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1979;51:512-516, com permissão.)

ção do fluxo sanguíneo hepático e pela inibição do metabolismo do fígado.

- d. **Eliminação de opioides.** A captação pulmonar de primeira passagem do fentanil é reduzida substancialmente em pacientes tratados cronicamente com propranolol.
- F. **Nadolol e pindolol** são antagonistas não seletivos dos β -adrenérgicos; o nadolol é único no fato da sua longa duração de ação permitir a administração uma vez ao dia.

1. **Farmacocinética.** O nadolol é absorvido de forma lenta e incompleta (uma estimativa de 30%) a partir do TGI. Não há metabolismo, com 75% do fármaco sendo excretados de forma inalterada na urina, e o restante, na bile.
- G. **O timolol** é um antagonista não seletivo dos receptores β -adrenérgicos que é tão eficaz quanto o propranolol para várias indicações terapêuticas. Além disso, o timolol é efetivo no tratamento do glaucoma devido à sua capacidade de reduzir a pressão intraocular, presumivelmente pela redução da produção do humor aquoso. O timolol é administrado como colírio no tratamento do glaucoma, mas a absorção sistêmica pode ser suficiente para causar bradicardia de repouso e aumento da resistência nas vias aéreas.
 1. **Farmacocinética.** O timolol é absorvido de forma rápida e completa após a administração oral, mas o extenso metabolismo hepático de primeira passagem limita a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistêmica para cerca de 50% daquela absorvida no TGI.
- H. **O metoprolol** é um antagonista seletivo do receptor β_1 -adrenérgico que impede as respostas inotrópicas e cronotrópicas à estimulação β -adrenérgica, ao passo que os efeitos broncodilatador, vasodilatador e metabólico dos receptores β_2 permanecem intactos (é menos provável que o metoprolol cause efeitos adversos em pacientes com doença obstrutiva crônica nas vias aéreas ou doença vascular periférica). A seletividade é relacionada à dose, e grandes doses de metoprolol provavelmente se tornarão não seletivas, exercendo efeitos antagonistas em receptores β_2 , bem como em receptores β_1 (a resistência nas vias aéreas pode aumentar em pacientes asmáticos).
 1. **Farmacocinética.** O metoprolol é prontamente absorvido no TGI, mas isso é compensado por um metabolismo hepático de primeira passagem substancial, de modo que apenas 40% do fármaco atinge a circulação sistêmica.
- I. **O atenolol** é o antagonista β_1 -adrenérgico mais seletivo que pode ter valor específico em pacientes nos quais a presença continuada de atividade do receptor β_2 é desejável. Em pacientes em risco de doença arterial coronariana (DAC), o tratamento com atenolol IV antes e imediatamente após a cirurgia, seguido por terapia oral durante o restante da hospitalização, diminui a mortalidade e a incidência de complicações cardiovasculares por até dois anos. A administração perioperatória de atenolol a pacientes em alto risco de DAC diminui significativamente a incidência de isquemia miocárdica pós-operatória.
 1. **Farmacocinética.** O atenolol sofre pouco ou nenhum metabolismo hepático e é eliminado principalmente por excreção renal.

- J. **O betaxolol** é um antagonista β_1 -adrenérgico cardioseletivo sem atividade simpaticomimética intrínseca e com fraca atividade estabilizadora da membrana.
- K. **O bisoprolol** é um fármaco antagonista seletivo β_1 sem atividade agonista intrínseca significativa. O efeito farmacológico mais proeminente do bisoprolol é um efeito cronotrópico negativo. O bisoprolol é útil no tratamento da hipertensão essencial e tem mostrado melhorar a sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) leve a moderada (ver Tabela 19-2).
- L. **O esmolol** é um antagonista seletivo do receptor β_1 -adrenérgico, de rápido início e de curta duração de ação, que é administrado apenas por via IV. Após uma dose inicial típica de 0,5 mg/kg IV durante cerca de 60 segundos, o efeito terapêutico completo é evidente dentro de 5 minutos, e sua ação cessa em 10 a 30 minutos após a administração ser descontinuada (útil para a prevenção ou tratamento de aumentos adversos na pressão arterial sistêmica e na FC que ocorrem intraoperatoriamente em resposta a estímulos nocivos, como durante a intubação endotraqueal). O esmolol, 150 mg IV, administrado cerca de 2 minutos antes de laringoscopia direta e intubação traqueal, fornece proteção confiável contra aumentos na FC e na pressão arterial sistólica (PAS), que previsivelmente acompanham a intubação traqueal (Fig. 19-3).
1. **Farmacocinética**
 - a. O esmolol está disponível apenas para administração IV (os únicos outros antagonistas β -adrenérgicos que podem ser administrados IV são o propranolol e o metoprolol).
 - b. Esterases plasmáticas responsáveis pela hidrólise do esmolol são distintas da colinesterase plasmática, e a duração da ação da succinilcolina não é previsivelmente prolongada em pacientes tratados com esmolol.
 - c. A evidência da curta duração de ação do esmolol é o retorno da FC a níveis pré-fármaco dentro de 15 minutos após a sua descontinuação.
 - M. **Efeitos colaterais.** Os efeitos colaterais dos antagonistas β -adrenérgicos são similares para todos os fármacos disponíveis, embora a magnitude possa diferir, dependendo da sua seletividade e da presença ou ausência de atividade simpaticomimética intrínseca. A principal contraindicação à administração dos antagonistas β -adrenérgicos é o bloqueio atrioventricular (BAV) pré-existente ou insuficiência cardíaca (IC) não causada por taquicardia.
 1. **Sistema cardiovascular.** Os antagonistas β -adrenérgicos produzem efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos. Os pacientes com doença vascular periférica não toleram bem a vasoconstrição periférica associada com o bloqueio

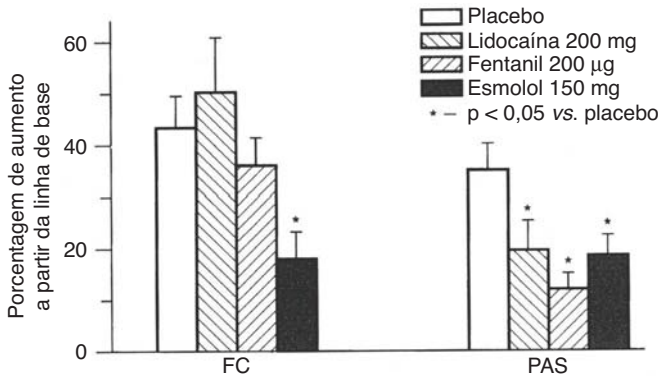


FIGURA 19-3 Percentuais máximos de aumento na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial sistólica (PAS) após a indução de anestesia e laringoscopia direta, com intubação traqueal, em pacientes pré-tratados com solução fisiológica, lidocaína, fentanil e esmolol. Todos os três fármacos atenuam o aumento na PAS, mas apenas o esmolol também é eficaz em atenuar o aumento na FC. (De Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, et al. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol? *Anesth Analg.* 1991;72:482-486, com permissão.)

do receptor β_2 produzido por antagonistas β -adrenérgicos não seletivos. O principal efeito antiarrítmico do bloqueio β -adrenérgico é prevenir o efeito arritmogênico das catecolaminas endógenas ou exógenas ou dos simpaticomiméticos.

- a. **Tratamento da depressão miocárdica excessiva.** As manifestações clínicas usuais da depressão miocárdica excessiva produzida por bloqueio β -adrenérgico incluem bradicardia, baixo DC, hipotensão e choque cardiogênico. Bradicardia excessiva e/ou reduções no DC devidas a bloqueio β induzido por fármacos devem ser tratadas inicialmente com atropina em doses incrementais de 7 µg/kg IV. A atropina provavelmente será efetiva por meio de bloqueio dos efeitos vagais no coração, descobrindo, assim, qualquer inervação residual do SNS. Se a atropina for ineficaz, é adequada a infusão contínua de isoproterenol em doses suficientes para superar o bloqueio β competitivo. O glucagon administrado a adultos, 1 a 10 mg IV seguido por 5 mg por hora IV, reverte efetivamente a depressão miocárdica produzida por antagonistas β -adrenérgicos em doses normais, porque es-

ses fármacos não exercem seus efeitos por meio de receptores β -adrenérgicos. Na presença de bradicardia que não é responsiva à terapia farmacológica, pode ser necessário colocar um marca-passo cardíaco artificial transvenoso.

2. **Resistência nas vias aéreas.** Antagonistas β -adrenérgicos não seletivos como o propranolol aumentam consistentemente a resistência nas vias aéreas como uma manifestação de broncoconstrição devida a bloqueio dos receptores β_2 (exagerado em pacientes com doença obstrutiva pré-existente em vias aéreas).
 3. **Metabolismo.** Antagonistas β -adrenérgicos não seletivos como o propranolol interferem com a glicogenólise que ocorre normalmente em resposta à liberação de epinefrina durante hipoglicemia. A taquicardia, que é um importante sinal de hipoglicemia em diabéticos tratados com insulina, é atenuada por antagonistas β -adrenérgicos (antagonistas β -adrenérgicos não seletivos não são recomendados para administração em pacientes com diabetes melito [DM] que podem estar em risco de desenvolver hipoglicemia).
 4. **A distribuição do potássio extracelular** através das membranas celulares é influenciada pela atividade do SNS, bem como da insulina (estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos parece facilitar o movimento do potássio intracelular).
 5. **Interação com anestésicos.** A depressão miocárdica aditiva dos antagonistas β -adrenérgicos e anestésicos não é excessiva, e o tratamento com antagonistas β -adrenérgicos pode, portanto, ser mantido com segurança durante o período perioperatório (uma exceção pode ser os pacientes tratados com timolol, nos quais tem sido observada bradicardia profunda na presença de anestésicos inalatórios).
 6. **Sistema nervoso.** Os antagonistas β -adrenérgicos podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) para produzir efeitos colaterais (fadiga e letargia). O atenolol e o nadolol são menos lipossolúveis do que outros antagonistas β -adrenérgicos e, assim, podem estar associados com uma menor incidência de efeitos no SNC.
 7. **Feto.** Os antagonistas β -adrenérgicos podem atravessar a placenta e causar bradicardia, hipotensão e hipoglicemia em bebês recém-nascidos de mães em uso do fármaco.
- N. **Hipersensibilidade à retirada.** A descontinuação aguda da terapia com antagonistas β -adrenérgicos pode resultar em atividade excessiva do SNS, que se manifesta em 24 a 48 horas. Presumivelmente, essa atividade aumentada reflete um aumento no número de receptores β -adrenérgicos (regulação para cima, do inglês, "*upregulation*") durante a terapia crônica com antagonistas β -adrenérgicos.

TABELA 19-3**Usos clínicos dos bloqueadores β -adrenérgicos**

Tratamento da hipertensão essencial
Manejo da *angina pectoris*
Tratamento da SCA
Bloqueio perioperatório dos receptores β -adrenérgicos
Tratamento da isquemia miocárdica intraoperatória
Supressão das arritmias cardíacas
Manejo da ICC
Prevenção de atividade excessiva do SNS
Preparação pré-operatória de pacientes com hipertireoidismo
Tratamento da enxaqueca

SCA, síndrome coronariana aguda; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; SNS, sistema nervoso simpático.

- O. **Usos clínicos** (Tabela 19-3). É aceito que pacientes sendo tratados com antagonistas dos receptores β -adrenérgicos devam ter sua medicação continuada ininterruptamente no período perioperatório. Também é recomendado que pacientes em alto risco de isquemia miocárdica e com indicação de cirurgia de grande porte devam ser tratados com antagonistas dos receptores β -adrenérgicos, começando no período pré-operatório e continuando no pós-operatório.

1. **Tratamento da hipertensão essencial**

- a. O efeito anti-hipertensivo do bloqueio β -adrenérgico é amplamente dependente de reduções no DC devido à diminuição na FC. Uma vantagem importante no uso dos antagonistas β -adrenérgicos para o tratamento da hipertensão essencial é a ausência de hipotensão ortostática.
- b. Frequentemente, um antagonista β -adrenérgico é usado em combinação com um vasodilatador para minimizar aumentos reflexos na FC e no DC mediados pelo barorreceptor e produzidos pelo vasodilatador.

2. **Manejo da *angina pectoris***. Os antagonistas β -adrenérgicos administrados oralmente são igualmente efetivos na redução da probabilidade de isquemia miocárdica que se manifesta como *angina pectoris* (reflete reduções na necessidade de oxigênio miocárdico induzida por medicamentos secundária à contratilidade miocárdica e FC diminuídas).

3. **Tratamento da síndrome coronariana aguda**. É recomendado que todos os pacientes que apresentem um infarto agudo do miocárdio (IAM) recebam antagonistas β -adrenérgicos IV (contraindicados na presença de bradicardia grave, insuficiência ventricular esquerda instável, BAV). A profilaxia com an-

tagonista β -adrenérgico pós-IAM é considerada um dos tratamentos médicos preventivos custo-eficazes mais comprovados cientificamente.

4. **O bloqueio perioperatório do receptor β -adrenérgico** é recomendado para pacientes considerados em risco de isquemia miocárdica (DAC conhecida, testes de esforço pré-operatório positivo, DM tratado com insulina, hipertrofia ventricular esquerda [HVE]) durante cirurgia de alto risco (cirurgia vascular, cirurgia torácica, cirurgia intraperitoneal, antecipação de grande perda sanguínea).
 - a. A meta da terapia pré-operatória é uma FC de repouso entre 65 e 80 bpm.
 - b. O mecanismo para os efeitos benéficos do bloqueio perioperatório do receptor β -adrenérgico não é conhecido, mas é mais provavelmente multifatorial (Tabela 19-4). Não se sabe se pacientes com fatores de risco cardíacos, mas sem sinais de doença coronariana subjacente, irão se beneficiar da administração perioperatória de um antagonista β -adrenérgico.
 - c. Pré-operatoriamente, a terapia oral pode ser iniciada com atenolol 50 mg ou bisoprolol, 5 a 10 mg, diariamente, ou metoprolol*, 25 a 50 mg duas vezes ao dia. Se o paciente for visto na manhã da cirurgia, atenolol, 5 a 10 mg IV ou metoprolol, 5 a 10 mg IV pode ser titulado. O esmolol é um

TABELA 19-4

Possíveis explicações para os efeitos cardioprotetores produzidos pelo bloqueio perioperatório dos receptores β -adrenérgicos

Diminuição do consumo e da demanda de oxigênio miocárdico
 Menor estresse em um miocárdio potencialmente isquêmico devido à FC e à contratilidade miocárdica diminuídas
 Atenuação dos efeitos das catecolaminas endógenas
 Redistribuição do fluxo sanguíneo coronário para áreas isquêmicas
 Fluxo sanguíneo coronariano aumentado devido a um tempo diastólico aumentado
 Estabilização da placa devido à redução nas forças de cisalhamento
 Efeitos antiarrítmicos cardíacos
 Efeitos anti-inflamatórios (?)

FC, frequência cardíaca.

* N. de R.T. O estudo POISE (2008) encontrou aumento da mortalidade e AVE em pacientes que receberam o metoprolol no pré-operatório imediato, ainda que tenha reduzido o risco de IAM não fatal. A recomendação atual é de que não seja iniciada a terapia β -bloqueadora no pré-operatório imediato. Pacientes em uso crônico de β -bloqueadores devem mantê-lo.

fármaco aceitável para conseguir o bloqueio do receptor β -adrenérgico durante a cirurgia e no pós-operatório na UTI, onde as infusões IV contínuas podem ser monitoradas.

5. Tratamento da isquemia miocárdica intraoperatória

- a. O aparecimento de evidência de isquemia miocárdica no eletrocardiograma ou como anormalidade da movimentação da parede no ecocardiograma transesofágico pode se beneficiar do tratamento com um bloqueador do receptor β -adrenérgico, assumindo a ausência de contraindicações (doença reativa grave nas vias aéreas, choque, insuficiência ventricular esquerda) e a presença de uma concentração adequada de fármacos anestésicos inalatórios.
- b. O fármaco selecionado deve ser titulado IV para a FC desejada (cerca de 60 bpm para atenuar a isquemia miocárdica).
- c. As opções de tratamento incluem esmolol (1 a 1,5 mg/kg IV seguido por uma infusão contínua de 50 a 300 μ g/kg/min), metoprolol (5 mg IV), atenolol (5 a 10 mg IV) ou propranolol (1 a 10 mg IV). A vantagem do esmolol é a capacidade de titular seus efeitos para a FC desejada. A nitroglicerina frequentemente é adicionada a este esquema de tratamento.

6. Supressão de arritmias cardíacas

- a. Os bloqueadores do receptor β -adrenérgico são eficazes no tratamento das arritmias cardíacas como resultado de estimulação aumentada do SNS.
- b. O esmolol e o propranolol são eficazes para controlar a frequência ventricular em resposta à fibrilação e ao *flutter* atrial (também é eficaz para controle de arritmias atriais após cirurgia cardíaca).

7. Manejo da insuficiência cardíaca congestiva. Metoprolol, carvedilol e bisoprolol melhoram a fração de ejeção e aumentam a sobrevida de pacientes com IC crônica (ver Tabela 19-2). Quando os fármacos β -bloqueadores são usados para tratar ICC, as doses iniciais de β -bloqueador devem ser mínimas e aumentadas gradualmente.

8. Prevenção de atividade excessiva no sistema nervoso simpático. O bloqueio β -adrenérgico está associado com alterações atenuadas na FC e na PA em resposta à laringoscopia direta e à intubação traqueal.

9. Preparação pré-operatória de pacientes com hipertireoismo. Pacientes tireotóxicos podem ser preparados para cirurgia em uma emergência por meio da administração IV de propranolol ou esmolol ou, eletivamente, com a administração oral de propranolol (40 a 320 mg, diariamente).

IV. Antagonistas combinados dos receptores α e β adrenérgicos

A. O **labetalol** é um fármaco anti-hipertensivo parenteral e oral único por exibir efeitos antagonistas seletivos α_1 e não seletivos β_1 e β_2 adrenérgicos, e os receptores pré-sinápticos α_2 são poupados, de forma que a norepinefrina liberada possa continuar a inibir mais liberação de catecolaminas por meio de mecanismo de retroalimentação negativa resultante da estimulação dos receptores α_2 . A proporção de potência de bloqueio $\beta:\alpha$ é de 3:1 para o labetalol oral e 7:1 para labetalol IV.

1. **Farmacocinética.** O metabolismo do labetalol é por conjugação do ácido glicurônico, e a meia-vida de eliminação é prolongada na doença hepática e inalterada na disfunção renal.
2. **Efeitos cardiovasculares.** O labetalol reduz a pressão arterial sistêmica por meio da diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) (bloqueio α_1), ao passo que a taquicardia reflexa deflagrada por vasodilatação é atenuada por bloqueio β simultâneo. O DC se mantém inalterado. O efeito máximo redutor da pressão arterial sistêmica de uma dose IV de labetalol (0,1 a 0,5 mg/kg) está presente em 5 a 10 minutos.
3. **Usos clínicos**
 - a. O labetalol é um tratamento seguro e eficaz para emergências hipertensivas (a dosagem da epinefrina pode ocorrer durante a injeção submucosa para produzir hemostasia cirúrgica). Tem sido indicado cuidado no uso dos bloqueadores β -adrenérgicos para tratar a superdosagem de fenilefrina e de epinefrina resultante da absorção sistêmica após aplicação tópica. O labetalol, 20 a 80 mg IV, pode ser administrado a cada 10 minutos até que o efeito desejado seja atingido.
 - b. A hipertensão de rebote após a retirada da terapia com clonidina e respostas hipertensivas em pacientes com feocromocitoma podem ser tratadas de forma eficaz com labetalol.
 - c. O labetalol, 0,1 a 0,5 mg/kg IV, pode ser administrado a pacientes anestesiados para atenuar aumentos na FC e na PA, que se presume serem resultados de aumentos abruptos no nível de estimulação cirúrgica.
 - d. A hipotensão controlada produzida com injeções intermitentes de labetalol, 10 mg IV, não é associada com aumentos na FC, *shunts* intrapulmonares ou DC (em contraste com o nitroprussiato).
4. **Efeitos colaterais.** A hipotensão ortostática é o efeito colateral mais comum da terapia com labetalol. O broncoespasmo é possível em pacientes suscetíveis, refletindo os efeitos agonistas β -adrenérgicos do labetalol. A retenção de líquidos em

pacientes tratados cronicamente com labetalol é o motivo para combinar esse fármaco com um diurético durante a terapia prolongada.

- B. O **carvedilol** é um antagonista não seletivo do receptor β -adrenérgico com atividade bloqueadora α_1 . Esse fármaco não tem efeito agonista β -adrenérgico intrínseco. O carvedilol é indicado para o tratamento de ICC leve a moderada devida à isquemia ou cardiomiopatia (ver Tabela 19-2).

V. Bloqueadores dos canais de cálcio (também conhecidos como *bloqueadores da entrada de cálcio e antagonistas de cálcio*) são um grupo diverso de compostos não relacionados estruturalmente que interferem de forma seletiva no movimento de entrada de cálcio nas células dos músculos lisos miocárdico e vascular (Tabelas 19-5, 19-6 e 19-7). As fenilalquilaminas e as benzotiazepinas são seletivas para o nó atrioventricular, e as di-hidropiridinas são seletivas para o leito arteriolar.

A. Mecanismo de ação

1. Bloqueadores dos canais de cálcio se ligam aos receptores dos canais de cálcio sincronizados por voltagem (subtipos L, de longa duração; N, neural; e T, de abertura transitória), resultando na manutenção destes canais em um estado inativo (fechado) (Fig. 19-4). Como resultado, a entrada de cálcio é diminuída, e há uma redução no cálcio intracelular.
2. O bloqueio dos canais lentos de cálcio pelos bloqueadores dos canais de cálcio resulta previsivelmente na redução da FC, na

TABELA 19-5

Classificação dos bloqueadores dos canais de cálcio

Fenilalquilaminas

Verapamil

Di-hidropiridinas

Nifedipina

Nicardipina

Nimodipina

Isradipina

Felodipina

Amlodipina

Benzotiazepinas

Diltiazem

TABELA 19-6

Efeitos farmacológicos comparativos dos bloqueadores dos canais de cálcio

	Verapamil	Nifedipina	Nicardipina	Diltiazem
Pressão arterial sistêmica	Diminui	Diminui	Diminui	Diminui
Frequência cardíaca	Diminui	Aumenta ou sem alteração	Aumenta ou sem alteração	Diminui
Depressão miocárdica	Moderada	Moderada	Discreta	Moderada
Depressão do nó sinoatrial	Moderada	Ausência	Ausência	Discreta
Condução do nó AV	Acentuada	Nenhuma	Nenhuma	Depressão moderada
Dilatação das artérias coronárias	Moderada	Acentuada	Maior	Moderada
Dilatação das artérias periféricas	Moderada	Acentuada	Acentuada	Moderada

AV, atrioventricular.

TABELA 19-7

Farmacocinética dos bloqueadores dos canais de cálcio

	Verapamil	Nifedipina	Nicardipina	Nimodipina	Diltiazem
Dose oral	80-160 mg cada 8 h	10-30 mg cada 8 h	20 mg cada 8 h	30-60 mg cada 4-6 h	60-90 mg cada 8 h
Dose IV	75-150 µg/kg	5-15 µg/kg		10 µg/kg	75-150 µg/kg
Absorção (%)					
Oral	> 90	> 90		> 90	
Biodisponibilidade	10-20	65-70	30	5-10	40
Início do efeito (min)					
VO	< 30	< 20	20-60	30-90	30
Sublingual		3			
IV	1-3	1-3	1-3	1-3	
Extração hepática de primeira passagem após administração oral (%)	75-90	40-60	20-40	90	70-80
Ligação proteica (%)	83-93	92-98	95	99	98

(continua)

TABELA 19-7

Farmacocinética dos bloqueadores dos canais de cálcio (continuação)

	Verapamil	Nifedipina	Nicardipina	Nimodipina	Diltiazem
Clearance					
Renal (%)	70	80	55	20	35
Hepático (%)	15	< 15	45	80	60
Metabolitos ativos	Sim	Não		Sim	
Concentração plasmática	50-250	10-100	5-100	10-30	100-250
terapêutica(ng/mL)					
Meia-vida de eliminação (h)	3-7	3-7	3-5	2	4-6

VO, via oral; IV, intravenoso

De Reeves JG, Kissin I, Lell WA, et al. Calcium entry blockers: uses and implications for anesthesiologists. *Anesthesiology*. 1982;57:504-518;Durand PG, Lehot JJ, Foex P. Calcium-channel blockers and anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1991;38:75-89.

redução da contratilidade miocárdica, na diminuição da velocidade de condução dos impulsos cardíacos através do nó atrio-ventricular (AV) e no relaxamento do músculo liso vascular.

B. **Efeitos farmacológicos** (ver Tabela 19-6)

C. **Fenilalquilaminas** (Fig. 19-5)

1. O verapamil é um derivado sintético da papaverina que é fornecido como uma mistura racêmica.
 - a. **Efeitos colaterais.** O verapamil tem um efeito depressivo maior sobre o nó AV, um efeito cronotrópico negativo no nó sinoatrial, um efeito inotrópico negativo no músculo cardíaco e um efeito vasodilatador moderado nas artérias sistêmicas e coronarianas.
 - b. **Usos clínicos.** O verapamil é eficaz no tratamento das arritmias supraventriculares, refletindo o seu local de ação primário no nó AV. Os efeitos vasodilatadores leves produzidos pelo verapamil tornam esse fármaco útil no tratamento da *angina pectoris* vasoespástica e da hipertensão essencial. O verapamil pode ser útil no tratamento das taquiarritmias materna e fetal, bem como no trabalho de parto prematuro.
 - c. **Farmacocinética.** O verapamil oral é absorvido quase completamente, mas o extenso metabolismo hepático de primeira passagem limita a biodisponibilidade em 10 a 20% (ver Tabela 19-7). Como resultado, a dose oral (80 a 160 mg três vezes ao dia é cerca de 10 vezes a dose IV.

D. **A di-hidropiridina** impede a entrada de cálcio nas células do músculo liso vascular por modulação alostérica extracelular dos canais de cálcio sincronizados por voltagem tipo L (ver Fig. 19-5).

1. **A nifedipina** é um derivado di-hidropiridínico com maiores propriedades vasodilatadoras coronarianas e periféricas do que o verapamil. Ao contrário do verapamil, a nifedipina tem pouco ou nenhum efeito depressivo direto sobre a atividade nos nós sinoatrial ou atrioventricular. A vasodilatação periférica e a diminuição resultante na pressão arterial sistêmica produzida pela nifedipina ativa os barorreceptores, levando a aumento da atividade do SNS, que se manifesta mais frequentemente como uma FC aumentada. A presença de estenose aórtica também pode exacerar os efeitos depressores cardíacos da nifedipina.
 - a. **Usos clínicos.** A nifedipina é administrada VO para tratar pacientes com *angina pectoris*, especialmente aquela devida a vasoespasmo coronariano.
 - b. **Farmacocinética** (ver Tabela 19-7)
 - c. **Os efeitos colaterais** da nifedipina incluem rubor, vertigem e cefaleia. A nifedipina pode induzir disfunção renal. A

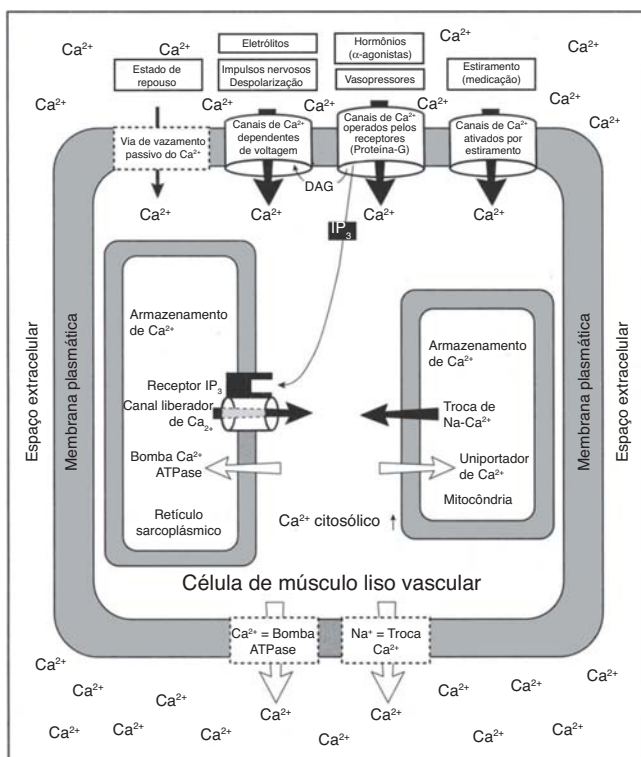


FIGURA 19-4 Entrada e saída de cálcio de uma célula de músculo liso vascular. O cálcio entra no citosol (*setas pretas*) da célula de músculo liso vascular a partir do espaço extracelular através da membrana plasmática (*parte superior do diagrama*) ou a partir de depósitos intracelulares. Os locais primários de entrada dos íons cálcio são os canais dependentes de voltagem. (De Kanneganti M, Halpern NA. Acute hypertension and calcium-channel blockers. *New Horiz.* 1996;4:19-25, com permissão.)

descontinuação abrupta da nifedipina tem sido associada com vasoespasma da artéria coronariana.

2. **A nifedipina** não tem efeito sobre o nó sinoatrial e o nó AV e tem mínimo efeito depressor miocárdico. Esse fármaco tem o maior efeito vasodilatador de todos os bloqueadores de entrada

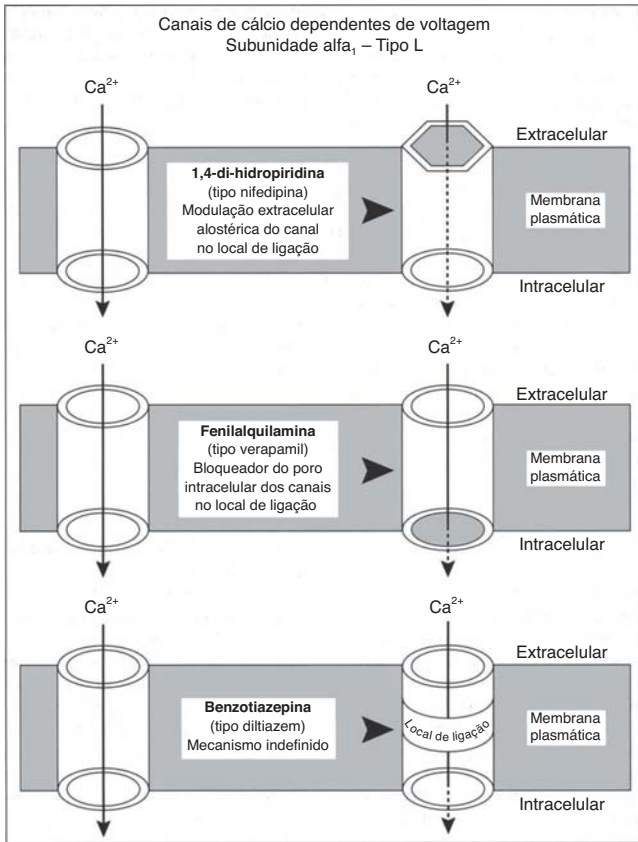


FIGURA 19-5 Mecanismo de ação das três classes de bloqueadores dos canais de cálcio. (De Kanneganti M, Halpern NA. Acute hypertension and calcium-channel blockers. *New Horiz.* 1996;4:19-25, com permissão.)

do cálcio, com a vasodilatação sendo particularmente proeminente nas artérias coronárias.

- a. **Usos clínicos.** A nicardipina é usada como um fármaco tocolítico, que tem um efeito tocolítico similar ao salbutamol, porém com menos efeitos colaterais.
3. **A nimodipina** é um análogo da nifedipina altamente solúvel (a solubilidade em lípidos facilita a sua entrada no SNC).

- a. **Usos clínicos.** A lipossolubilidade da nimodipina e sua capacidade de atravessar a BHE são responsáveis pelo valor potencial desse fármaco no tratamento de pacientes com hemorragia subaracnoide.
- b. **Vasoespasm cerebral.** O efeito vasodilatador da nimodipina sobre as artérias cerebrais é especialmente valioso na prevenção ou atenuação do vasoespasm cerebral que frequentemente acompanha a hemorragia subaracnoide.
4. **A amlodipina** tem efeitos deletérios mínimos na contratilidade de miocárdica e provê efeitos anti-iscêmicos comparáveis aos β -bloqueadores em pacientes com SCA.

E. Benzotiazepinas

1. **O diltiazem**, assim como o verapamil, bloqueia predominantemente os canais de cálcio no nó AV e é, portanto, uma medicação de primeira linha para o tratamento das taquiarritmias supraventriculares. Esse fármaco também pode ser usado para o controle crônico da hipertensão essencial. O diltiazem exerce efeito cardiodepressor mínimo e é improvável que interaja com os bloqueadores β -adrenérgicos para reduzir a contratilidade miocárdica.

F. Interações medicamentosas. O verapamil e o diltiazem têm efeitos depressores sobre a geração de potencial de ação cardíaco no nó sinoatrial e diminuem a velocidade do movimento dos impulsos cardíacos através do nó (AV) (pacientes com anormalidades pré-existentes da condução cardíaca podem apresentar maiores graus de BAV com a administração concomitante de β -bloqueadores ou de digoxina). O tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio pode ser continuado até o momento da cirurgia sem o risco de interação medicamentosa significativa, especialmente com relação à condução dos impulsos cardíacos. A toxicidade que reflete uma *overdose* de bloqueadores dos canais de cálcio pode ser parcialmente revertida com a administração IV de cálcio ou de dopamina.

1. Fármacos anestésicos

- a. Os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser administrados com cuidado a pacientes com comprometimento da função ventricular esquerda ou hipovolemia.
- b. O tratamento das arritmias cardíacas com bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes anestesiados produz apenas reduções transitórias na pressão arterial sistêmica e raro prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma.
- c. Devido à tendência de produzir BAV, o verapamil deve ser usado com cuidado em pacientes tratados com digital ou β -bloqueadores (Tabela 19-8).

- d. Não há evidência de que pacientes sendo tratados cronicamente com bloqueadores dos canais de cálcio estejam em maior risco durante anestesia.
- 2. **Os bloqueadores dos canais do cálcio** potencializam os efeitos despolarizantes e adespolarizantes dos fármacos bloqueadores neuromusculares. Essa potencialização lembra aquela produzida por antibióticos miacina na presença de bloqueadores neuromusculares.
 - a. Os efeitos neuromusculares do verapamil podem de se manifestar mais provavelmente em pacientes com uma margem de segurança de transmissão neuromuscular comprometida.
 - b. O antagonismo do bloqueio neuromuscular pode estar comprometido devido à diminuição da liberação pré-sináptica de acetilcolina na presença de um bloqueador dos canais de cálcio.
- 3. **Anestésicos locais.** Verapamil e diltiazem têm potente atividade anestésica local, que pode aumentar o risco de intoxicação por anestésicos locais quando a anestesia regional é administrada aos pacientes sendo tratados com esses fármacos.
- 4. **Soluções contendo potássio.** Os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a velocidade de entrada de potássio nas células, de modo que pode ocorrer hipercalemia após a infusão de quantidades muito menores de infusão de potássio exógeno (cloreto de potássio para tratar hipocalemia, administração de sangue total estocado).
- 5. **Dantrolene.** Sempre que os bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente o verapamil ou o diltiazem e o dantrolene, precisam ser administrados concomitantemente, a monitorização hemodinâmica invasiva e a medida frequente da concentração plasmática de potássio são recomendadas.
- G. **Riscos do tratamento crônico.** Independente da popularidade dos bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento das doenças cardiovasculares (hipertensão essencial, *angina pectoris*), há uma preocupação crescente com a segurança desses fármacos no longo prazo, especialmente os derivados di-hidropiridínicos de curta ação (risco de desenvolver complicações cardiovasculares). O tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente os derivados di-hidropiridínicos de curta ação, em geral devem ser reservados como uma segunda opção, em vez de serem terapia inicial.
- H. **Citoproteção**
 - 1. O bloqueio dos canais de cálcio induzido por fármacos pode fornecer citoproteção contra lesão isquêmica de reperfusão por limitar o acúmulo de radicais livres de oxigênio.

TABELA 19-8

Efeito da terapia antianginosa crônica na frequência cardíaca perioperatória (batimentos por minuto) e intervalo PR (ms)

	Antes da indução	Após a indução	10 min após bypass cardiopulmonar
Controle			
FC	72	71	87
Intervalo PR	160	156	164
Bloqueadores dos canais de cálcio			
FC	69	70	86
Intervalo PR	168	169	175
Agonistas β -adrenérgicos			
FC	59	65	78
Intervalo PR	168	171	183
Nifedipina mais antagonistas β -adrenérgicos			
FC	67	69	86
Intervalo PR	175	177	186

FC, frequência cardíaca. De Henling CE, Slogoff S, Kodali SV, et al. Heart block after coronary artery bypass effect of chronic administration of calcium-entry blockers and β -blockers. *Anesth Analg.* 1984;63:515-520.

- Os bloqueadores dos canais de cálcio podem atenuar a lesão renal por fármacos nefrotóxicos, como a cisplatina, e os meios de contraste radiográficos iodados.

Vasodilatadores

- I. **Introdução.** O controle do tônus vascular nas circulações periférica e pulmonar é uma interação complexa de metabolismo local, de função endotelial e de regulação pelo sistema nervoso simpático (SNS) e pelo sistema endócrino.
- II. Estima-se que a hipertensão arterial sistêmica afete 30% dos adultos nos Estados Unidos. A hipertensão é definida como uma pressão arterial (PA) de 150 a 159/90 a 99 mmHg (estágio 1) ou maior ou igual a 160/100 mmHg (estágio 2).^{*} O tipo mais comum de hipertensão é, de longe, a “essencial”, ou “primária”, para a qual não há uma fisiopatologia definida. A hipertensão é um fator de risco importante para doença cardiovascular (DCV), incluindo aterosclerose, insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVE), doença renal e redução da sobrevida.
- III. **Fármacos anti-hipertensivos específicos e anestesia (Tabela 20-1).** Pacientes hipertensos são propensos a fazer uso de um ou mais diuréticos tiazídicos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina II e bloqueadores β -adrenérgicos. A hipertensão grave ou mal controlada é uma causa relativamente comum para o adiamento de cirurgia, embora a evidência que suporte essa prática venha de pequenos estudos, a maioria com mais de 20 anos.
 - A. **Simpaticolíticos**
 1. Os **bloqueadores β -adrenérgicos** são usados menos comumente como agentes de primeira linha na hipertensão, já que outros agentes podem ter um melhor perfil de segurança para essa indi-

^{*} N. de R.T. As VI diretrizes brasileiras de hipertensão definem a doença em três estágios com limites pressóricos diferentes: estágio 1, PAS 140/159 mmHg e PAD 90/99 mmHg, estágio 2, PAS 160/179 mmHg e PAD 100/109 mmHg e estágio 3, PAS \geq 180 mmHg e PAD \geq 110 mmHg.

TABELA 20-1

Fármacos anti-hipertensivos intravenosos usados comumente em condições perioperatórias

FÁRMACO Mecanismo	DOSE Infusão em bólus	Início de ação	DURAÇÃO Meia-vida plasmática Efeito clínico*
Metoprolol	1-5 mg	1-5 min	Meia-vida: 3-7 h Efeito: 1-4 h
Bloqueador β_1			
Labetalol	5-20 mg	1-5 min	Meia-vida: 6 h Efeito: 1-4 h
Bloqueador $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	0,5-2 mg/min		
Esmolol	50-300 $\mu\text{g/kg/min}$	1-2 min	Meia-vida: 9 min
Bloqueador β_1			
Nicardipina	100 μg	2-10 min	Meia-vida: 2-4 h Efeito: 30-60 min
Bloqueador do cálcio di-hidropiridínico	5-15 mg/h		
Hidralazina	5-20 mg	5-20 min	Meia-vida: 2-8 h Efeito: 1-8 h
Dilatador arteriolar			
Fenoldopam*	0,05-1,6 $\mu\text{g/kg/min}$	5-10 min	Meia-vida: 5 min Efeito: 30-60 min
Agonista da dopamina tipo 1			
Nitroprussiato	0,25-4 $\mu\text{g/kg/min}$	1-2 min	Meia-vida: <10 min Efeito: 1-10 min
Doador de NO			
Nitroglicerina	5-300 $\mu\text{g/kg/min}$	1-2 min	Meia-vida: 1-3 min Efeito: 5-10 min
Doador de NO			

*Efeito clínico visto comumente após uma dose em bólus ou a suspensão da infusão.

NO, óxido nítrico.

*N. de R.T. Fenoldopam ainda não está disponível no Brasil.

cação naqueles com idade acima de 60 anos. Os β -bloqueadores estão indicados para tratamento no longo prazo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e IC e por sua ação anti-hipertensiva nestes pacientes.

- a. **Mecanismo de ação.** Os β -bloqueadores podem ser classificados de acordo com suas propriedades seletivas ou não seletivas β_1 e se possuem atividade simpaticomimética intrínseca.
 - b. **Efeitos colaterais.** O tratamento da hipertensão com β -bloqueadores envolve certos riscos, incluindo bradicardia e bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), broncoespasmo, claudicação, mascaramento de hipoglicemia, sedação, impotência e, quando descontinuado abruptamente, pode precipitar *angina pectoris*, ou mesmo infarto do miocárdio. Pacientes com qualquer grau de ICC geralmente não toleram mais do que doses modestas de β -bloqueadores, embora esteja claro que quando a dose é aumentada de forma lenta, e os fármacos são administrados cronicamente, o efeito antiadrenérgico provê um benefício significativo na IC sistólica crônica. Em pacientes com asma sintomática, os β -bloqueadores devem ser evitados. Os β -bloqueadores aumentam potencialmente o risco de hipoglicemia grave em pacientes diabéticos, porque mascaram as respostas do sistema nervoso autônomo (SNA) que avisariam a presença de hipoglicemia. Todavia, a incidência de hipoglicemia não se mostrou aumentada em pacientes diabéticos tratados com antagonistas β -adrenérgicos para controle da hipertensão.
 - c. **β -bloqueadores intravenosos.** O bloqueio β perioperatório pode ser usado para continuar a terapia pré-operatória, mas devido à extensa atividade de primeira passagem dos agentes orais, a conversão para dose intravenosa (IV) é, de certo modo, imprevisível.
2. **Bloqueadores dos receptores α_1 .** Prazosina, terazosina e doxazosina são antagonistas α_1 -adrenérgicos pós-sinápticos seletivos que resultam em efeitos vasodilatadores na vasculatura arterial e venosa. A ausência de antagonismo α_2 pré-sináptico deixa intacto o efeito inibitório normal na liberação de norepinefrina nas terminações nervosas. Além de tratar a hipertensão essencial, a prazosina pode ser valiosa para reduzir a pós-carga em pacientes com ICC. A prazosina também pode ser um fármaco útil para a preparação pré-operatória de pacientes com feocromocitoma.
 - a. **Farmacocinética.** A prazosina é metabolizada quase completamente, e a biodisponibilidade de menos de 60% após a administração oral sugere a ocorrência de um metabolismo

- hepático de primeira passagem substancial (o fato de que esse fármaco é metabolizado no fígado permite o seu uso em pacientes com insuficiência renal sem alterar a dose).
- b. **Efeitos cardiovasculares.** A prazosina reduz a resistência vascular sistêmica (RVS) sem causar taquicardia reflexa ou aumentos na atividade da renina, como ocorre durante o tratamento com hidralazina ou minoxidil.
 - c. **Efeitos colaterais.** Os efeitos colaterais da prazosina incluem vertigem, retenção de líquidos e hipotensão ortostática.
3. **Agonistas α_2 .** A clonidina é um agonista α_2 -adrenérgico parcial seletivo de ação central (220:1 de atividade $\alpha_2:\alpha_1$) que age como um fármaco anti-hipertensivo devido à sua capacidade de reduzir o estímulo simpático a partir do sistema nervoso central (SNC). Esse fármaco se mostrou particularmente eficaz no tratamento de pacientes com hipertensão grave ou doença dependente da renina. A dose diária usual em adultos é de 0,2 a 0,3 mg, por via oral (VO). Outro fármaco da mesma classe é a dexmedetomidina IV, um fármaco α_2 muito mais seletivo, que é aprovado para sedação, em vez de para hipertensão, embora tenha uma ação redutora da PA.
- a. **Mecanismo de ação.** Os agonistas α_2 -adrenérgicos produzem efeitos clínicos por meio de ligação aos receptores α_2 (Fig. 20-1). A diminuição da atividade do SNS se manifesta como vasodilatação periférica e reduções na pressão arterial sistêmica, na frequência cardíaca (FC) e no débito cardíaco (DC).
 - b. **Farmacocinética.** A clonidina é absorvida rapidamente após a administração oral e atinge concentrações plasmáticas de pico em 60 a 90 minutos. A via transdérmica requer 48 horas para produzir concentrações plasmáticas terapêuticas estáveis.
 - c. **Efeitos cardiovasculares.** A capacidade da clonidina de reduzir a pressão arterial sistêmica sem paralisia dos reflexos homeostáticos compensatórios é altamente desejável. O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG) são mantidos na presença da terapia com clonidina.
 - d. **Efeitos colaterais.** Os efeitos colaterais mais comuns produzidos pela clonidina são sedação e xerostomia. Consistente com a sedação é uma redução de 50% na necessidade anestésica para os anestésicos inalatórios (concentração alveolar mínima) e fármacos injetados em pacientes pré-tratados com clonidina administrada na medicação pré-anestésica.
 - e. **Hipertensão de rebote.** A descontinuação abrupta da terapia com clonidina pode resultar em hipertensão de rebote entre 8 e 36 horas após a última dose. A hipertensão de re-

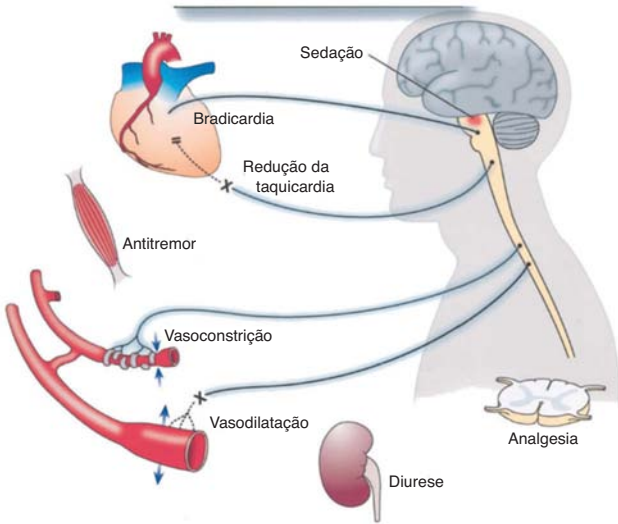


FIGURA 20-1 Demonstração esquemática dos efeitos mediados pelos receptores α_2 -adrenérgicos. O local para sedação é o *locus ceruleus* do tronco cerebral, ao passo que o principal local da analgesia é, mais provavelmente, a medula espinhal. No coração, o efeito dominante da estimulação α_2 é a atenuação da taquicardia, por meio de bloqueio dos nervos cardioaceleradores, e a bradicardia, por meio de estimulação vagal. Na vasculatura periférica, há efeitos vasodilatadores que refletem simpaticólise e vasoconstrição mediada por receptores α_2 nas células do músculo liso. (De Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2- adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93:1345-1349, com permissão.)

bote geralmente pode ser controlada com a reinstituição da terapia com clonidina, ou pela administração de um fármaco vasodilatador, como a hidralazina ou o nitroprussiato.

- f. **Outros usos clínicos.** Os agonistas α -adrenérgicos (clonidina e dexmedetomidina) induzem sedação, diminuem a necessidade anestésica e melhoram a hemodinâmica perioperatória (atenuam as respostas da PA e da FC à estimulação cirúrgica) e a estabilidade simpático-suprarrenal.
- B. Os IECAs são mais eficazes no tratamento da hipertensão arterial sistêmica secundária ao aumento da produção de renina. Estes fármacos foram estabelecidos como terapia de primeira linha em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, ICC e regurgitação mitral.

1. **Mecanismo de ação.** A angiotensina II se liga normalmente a um receptor específico da membrana celular (AT_1) que, ao final, leva a um aumento da liberação de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático para produzir vasoconstrição. A administração de IECA como pró-fármaco aumenta a biodisponibilidade oral antes do metabolismo hepático em fármaco ativo.
2. **Efeitos colaterais**
 - a. Tosse, congestão respiratória superior, rinorreia e sintomas alérgicos parecem ser os efeitos colaterais mais comuns dos IECA.
 - b. Reduções na TFG podem ocorrer em pacientes tratados com IECA.
 - c. A hipercalcemia é possível devido à diminuição da produção de aldosterona. O risco de hipercalcemia é maior em pacientes com fatores de risco reconhecidos (ICC com insuficiência renal).
3. **Manejo pré-operatório**
 - a. Os efeitos circulatórios adversos durante a anestesia são reconhecidos em pacientes tratados cronicamente com IECA, mas a continuação destes fármacos até o momento da cirurgia não está associada com consequências adversas.
 - b. A hipotensão exagerada atribuída à terapia continuada com IECA tem sido responsiva à infusão de cristaloides e/ou administração de uma catecolamina ou infusão de vasopressina.
- C. **Os inibidores do receptor da angiotensina II** produzem efeitos anti-hipertensivos por meio do bloqueio das ações vasoconstritoras da angiotensina II sem afetar a atividade da ECA. Assim como acontece com os IECAs, a hipotensão que segue a indução de anestesia tem sido observada em pacientes tratados com bloqueadores dos receptores da angiotensina II, levando à recomendação da descontinuação do fármaco no dia anterior à cirurgia.
- D. **Bloqueadores dos canais de cálcio.** Os bloqueadores dos canais de cálcio usados como anti-hipertensivos inibem a entrada de cálcio pelos canais de cálcio tipo L sensíveis à voltagem no músculo liso vascular. Eles são específicos das artérias, com pouco efeito na circulação venosa.
- E. **Inibidores da fosfodiesterase (PDE, do inglês *phosphodiesterase*).**
 1. Os PDEs inibem de forma variável a quebra de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) intracelulares. O inibidor IV da PDE-3 milrinona substituiu a amrinona devido ao seu perfil reduzido

de efeitos colaterais. As suas ações combinadas inotrópicas e vasodilatadoras tornam-no o fármaco ideal no tratamento de curto prazo da IC, tanto nos cuidados intensivos quanto em condições cirúrgicas.

2. A administração concomitante de nitroglicerina e fármacos para disfunção erétil dentro de 24 horas não é recomendada, pois pode ocorrer hipotensão com risco de morte por vasodilatação sistêmica exagerada.

IV. Óxido nítrico e vasodilatadores nitrogenados

A. **Óxido nítrico (NO).** O NO é reconhecido como um mensageiro químico em uma multiplicidade de sistemas biológicos, com atividade homeostática na modulação do tônus cardiovascular (sintetizado nas células endoteliais a partir do aminoácido L-arginina pela NO sintetase). A produção do NO tem um amplo papel na regulação do tônus vascular em todo o corpo. Como um agente terapêutico, o NO inalatório (iNO) afeta a circulação pulmonar, mas não a circulação sistêmica, devido à sua captação extremamente rápida pela hemoglobina (Hb).

1. **O NO como um vasodilatador pulmonar.** O iNO causa vasodilatação arterial pulmonar, que é proporcional ao grau de vasoconstrição pulmonar (Fig. 20-1). Por meio da dilatação dos vasos nos alvéolos, onde ele é liberado localmente, o iNO geralmente melhora a oxigenação, porque auxilia a ventilação: compatibilidade com a perfusão. O iNO, 10 a 20 ppm, tem sido usado para terapia da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (RN).

a. **Toxicidade.** O iNO aumenta os níveis de metemoglobina à medida que o NO se combina com a Hb (aumentos nas concentrações de metemoglobina geralmente são modestos). Hipoxemia arterial de rebote com risco de morte e hipertensão pulmonar podem acompanhar a descontinuação da terapia com iNO. O NO é oxidado em dióxido de nitrogênio (NO_2), especialmente na presença de altas concentrações de oxigênio. O NO_2 é uma toxina pulmonar conhecida (“doença do trabalhador de silos”). Na presença de disfunção ou IC esquerda, o fluxo sanguíneo pulmonar aumentado causado pelo iNO pode precipitar IC esquerda aguda e edema pulmonar.

B. **Vasodilatadores nitrogenados** (nitroprussiato de sódio e nitroglicerina) agem por meio da geração de NO, que então aumenta a GMPc no músculo liso vascular de artérias e veias, levando à dilatação. A disponibilidade mais recente de nicardipina IV e de outros

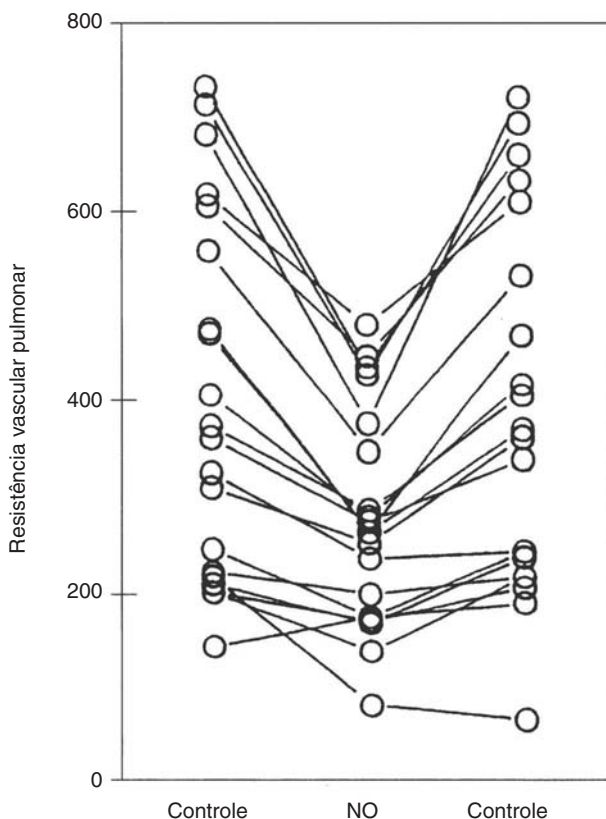


FIGURA 20-2 Inalação de óxido nítrico. Resistência vascular pulmonar (dina/cm/s^{-5}) antes, durante e após a inalação de óxido nítrico (NO) para cada paciente antes de *bypass* cardiopulmonar. (De Rich GF, Murphy GD, Roos CM, et al. Inhaled nitric oxide: selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 1993;78:1028-1035, com permissão.)

dilatadores arteriais específicos, como a clevidipina e a fenoldopam, substituiu em certo grau o uso dos nitrodilatadores, especialmente o nitroprussiato.

- C. **Nitroprussiato de sódio (NPS)** é um vasodilatador periférico não seletivo de ação direta que causa relaxamento dos músculos lisos vasculares venoso e arterial. A extrema potência do NPS requer a

titulação cuidadosa da dose, como fornecida por equipamentos de infusão contínua e monitorização frequente da pressão arterial sistêmica, frequentemente por monitorização intra-arterial.

1. **Mecanismo de ação.** O NPS interage com a oxi-hemoglobina, provocando sua dissociação e formando a metemoglobina enquanto libera cianeto e NO, que é responsável pelo efeito vasodilatador direto do NPS.
2. O **metabolismo** do NPS começa com a transferência de um elétron do ferro da oxi-hemoglobina para o NPS, produzindo metemoglobina e um radical NPS instável, que se decompõem imediatamente liberando todos os cinco íons cianeto, um dos quais reage com a metemoglobina para formar ciano-metemoglobina. Os íons cianeto livres restantes estão disponíveis para a enzima rodanese no fígado e nos rins para conversão em tiocianato. A rodanese usa os íons tiosulfato como doadores de enxofre, e a maioria dos adultos pode desintoxicar aproximadamente 50 mg de NPS usando os depósitos existentes de enxofre. As concentrações normais de metemoglobina em adultos (0,5% de toda Hb) são capazes de se ligar ao cianeto liberado de 18 mg de NPS. A cianometemoglobina permanece em equilíbrio dinâmico com o cianeto livre e não é tóxica.
3. **Dose e administração.** Os pacientes em uso de NPS devem ter a PA monitorada continuamente por meio de um cateter arterial. A dose inicial recomendada de NPS é de 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$ IV titulada para uma velocidade máxima de 10 $\mu\text{g/kg/min}$ IV, com a velocidade máxima não devendo ser infundida por mais do que 10 minutos. As velocidades de infusão de NPS de mais de 2 $\mu\text{g/kg/min}$ IV resultam em acúmulo de cianeto dose-dependente, e o risco de intoxicação por cianeto deve ser considerado. O fornecimento de infusão de NPS em um meio protegido de luz com papel laminado é feito, mais frequentemente por meio de bomba de infusão.
4. **Efeitos orgânicos específicos do NPS**
 - a. **Cardiovascular.** As respostas reflexas mediadas pelo baror-receptor à redução na pressão arterial sistêmica induzida pelo NPS se manifestam como taquicardia e aumento na contratilidade miocárdica. Estas respostas reflexas podem opor-se aos efeitos redutores da PA do NPS. O NPS pode aumentar a área de dano associada ao infarto do miocárdio por meio de um fenômeno chamado *roubo coronariano*.
 - b. **Renal.** Diminuições na pressão arterial sistêmica, induzidas pelo NPS, podem resultar em reduções na função renal. A liberação de renina pode acompanhar a diminuição na

- PA produzida pelo NPS e contribuir para elevações na PA quando o fármaco é descontinuado.
- c. **Hepático.** O fluxo sanguíneo hepático não se altera quando o DC é mantido em pacientes anestesiados, independentemente de reduções de 20 a 60% na pressão arterial sistêmica produzida pelo NPS.
 - d. **Cerebral.** O NPS aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e o volume sanguíneo cerebral e, em pacientes com COMPLACÊNCIA cerebral reduzida, isso pode aumentar a pressão intracraniana (PIC) (mais do que o aumento produzido pela nitroglicerina). A redução da PA lentamente durante 5 minutos com NPS, na presença de hipocarbúria e hiperóxia, neutraliza o aumento na PIC que acompanha a infusão rápida de NPS. Pacientes com fluxo sanguíneo cerebral inadequado associado com PIC perigosamente aumentada ou estenose de artéria carótida provavelmente não devem ser tratados com NPS.
 - e. **Pulmonar.** Reduções na pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) podem acompanhar a infusão de NPS e outros vasodilatadores periféricos usados para produzir hipotensão controlada (atenuação de vasoconstrição pulmonar hipóxica por vasodilatadores periféricos é o mecanismo presumido). A adição de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) pode reverter as reduções na PaO_2 induzidas pelo vasodilatador.
 - f. **Hematológico.** Concentrações intracelulares de GMPc aumentadas, produzidas por NPS e nitroglicerina, mostraram inibir a agregação plaquetária.
5. **Intoxicação por cianeto.** Evidências clínicas de intoxicação por cianeto podem ocorrer quando a velocidade de infusão IV de NPS é maior do que $2 \mu\text{g/kg/min}$, ou quando os doadores de enxofre e metemoglobina são exauridos, permitindo, assim, que os radicais cianeto se acumulem. A pressão parcial alveolar de oxigênio (PAO_2) está aumentada na presença de intoxicação por cianeto, indicando paralisia da citocromo-oxidase e incapacidade dos tecidos de usarem o oxigênio. A acidose metabólica se desenvolve como um reflexo de metabolismo anaeróbio nos tecidos.
- a. **Tratamento da intoxicação por cianeto.** O aparecimento de taquifilaxia em um paciente previamente sensível em associação com acidose metabólica e PO_2 venosa mista aumentada implica descontinuação imediata do NPS e administração de oxigênio a 100%, independente de uma saturação de oxigênio (SO_2) normal. O bicarbonato de

sódio é administrado para corrigir a acidose metabólica. O tiossulfato de sódio, 150 mg/kg IV, administrado ao longo de 15 minutos, é um tratamento recomendado para intoxicação por cianeto. Outro tratamento é o azul de metileno, 1 a 2 mg/kg IV, administrado ao longo de 5 minutos, para facilitar a conversão de metemoglobina em Hb.

6. A **intoxicação por tiocianato** é rara, uma vez que o tiocianato é 100 vezes menos tóxico do que o cianeto. Em pacientes com função renal normal, podem ser necessários 7 a 14 dias de infusão de NPS na faixa de 2 a 5 $\mu\text{g/kg/minuto}$ para produzir concentrações sanguíneas de tiocianato potencialmente tóxicas. Evidências clínicas de neurotoxicidade produzida por tiocianato incluem hiper-reflexia, confusão, psicose e miose. A intoxicação pode progredir até convulsão e coma. Concentrações aumentadas de tiocianato inibem competitivamente a captação e a ligação do iodo na glândula tireoide, às vezes produzindo hipotireoidismo clínico.
 7. **Metemoglobinemia.** Os efeitos adversos da metemoglobinemia produzidos pela degradação do NPS são improváveis, mesmo em pacientes com uma incapacidade congênita de converter a metemoglobina em Hb (deficiência de metemoglobina redutase).
 8. **Uso clínico.** O uso do NPS tem declinado significativamente com a introdução de agentes arteriais mais seletivos, que têm uma maior margem de segurança e muito menos, ou nenhuma, toxicidade. Antes da disponibilidade desses fármacos, o NPS era usado amplamente diante de hipotensão controlada, emergências hipertensivas, cirurgia aórtica e cardíaca e IC.
- D. **Nitratos.** A nitroglicerina é um nitrato orgânico que age principalmente nos vasos de capacitância venosa e nas grandes artérias coronárias para produzir acúmulo periférico de sangue e diminuir a tensão na parede ventricular cardíaca. À medida que a dose de nitroglicerina é aumentada, há também relaxamento do músculo liso vascular arterial. O uso clínico mais comum da nitroglicerina é sublingual ou por administração IV para o tratamento da *angina pectoris*.
1. **Mecanismo de ação.** A nitroglicerina, assim como o NPS, gera NO, que estimula a produção de GMPc para causar vasodilatação periférica. Em contraste com o NPS, que espontaneamente produz NO, a nitroglicerina requer a presença de compostos contendo “tio”. A nitroglicerina não é recomendada em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou na presença de estenose aórtica grave.

2. **Via de administração.** A nitroglicerina é administrada mais frequentemente por via sublingual, mas também está disponível em tabletes orais, bucais ou transmucosos, *spray* sublingual e um unguento ou adesivo transdérmico. A infusão contínua de nitroglicerina, por meio de tubos especiais de fornecimento, a fim de reduzir a absorção do fármaco pelo plástico, é uma abordagem útil para manter o fornecimento de uma concentração constante de nitroglicerina.
3. **Metemoglobinemia.** O metabólito nitrito da nitroglicerina é capaz de oxidar o íon ferroso na Hb para o estado férrico com a produção de metemoglobina. Altas doses de nitroglicerina podem produzir metemoglobinemia, especialmente em pacientes com disfunção hepática.
4. **Tolerância.** Uma limitação ao uso de todos os nitratos é o desenvolvimento de tolerância aos seus efeitos vasodilatadores. A tolerância é dependente da dose e da duração, geralmente se manifestando dentro de 24 horas do tratamento sustentado. Um intervalo de 12 a 14 horas livre do fármaco é recomendado para reverter a tolerância à nitroglicerina e a outros nitratos.
5. **Uso clínico**
 - a. No pré-operatório, a nitroglicerina em todas as suas formas é usada para tratar a suspeita de isquemia miocárdica, bem como a sobrecarga de volume na IC (redução da pré-carga).
 - b. Como um anti-hipertensivo sistêmico, tanto para tratamento, quanto para obter uma hipotensão controlada, a infusão de nitroglicerina pode ser eficaz, mas o seu efeito preferencial sobre as veias, em vez de sobre as artérias, pode torná-la menos eficaz na hipertensão grave do que os fármacos que agem preferencialmente sobre as artérias (o uso para hipertensão tem declinado com a disponibilidade de nicardipina IV e fenoldopam).
- E. O **dinitrato de isosorbida** é um nitrato oral administrado comumente para a profilaxia da *angina pectoris* e para a redução da pré-carga em pacientes com IC. Seus efeitos são muito similares aos da nitroglicerina, mas como um agente oral, o dinitrato de isosorbida é bem absorvido a partir do trato gastrointestinal (TGI) e não está sujeito ao extenso metabolismo de primeira passagem que limita o uso oral da nitroglicerina.
- F. **Hidralazina** é um vasodilatador arterial sistêmico direto que produz estimulação reflexa do SNS com aumentos resultantes na FC e na contratilidade miocárdica (não recomendado para pacientes com isquemia miocárdica ou doença coronária). É um agente eficiente em redução da pós-carga, bem como é usado em combinação com os nitratos para tratamento ambulatorial da ICC e para

doses IV intermitentes no período perioperatório ou situações de cuidados críticos.

- G. **Fenoldopam** é um agonista dos receptores dopaminérgicos tipo 1 que causa dilatação arterial sistêmica (aumentos no fluxo sanguíneo renal e débito urinário). O fenoldopam está disponível apenas em preparações IVs. Há um aumento mediado por barorreflexo na FC. Os efeitos adversos são limitados a um aumento na pressão intraocular, tornando esse fármaco inadequado para pacientes com glaucoma.
- H. Os **diuréticos** continuam sendo os agentes de primeira linha usados para a hipertensão essencial. Tanto os tiazídicos quanto os diuréticos de alça causam perda de potássio, e o seu uso geralmente implica suplementação com potássio e, frequentemente, magnésio.

Fármacos antiarrítmicos

I. Introdução

- A. As arritmias cardíacas ocorrem comumente no período perioperatório, sendo a maioria relativamente benigna, e são devidas a alterações transitórias na fisiologia, estímulos cirúrgicos ou efeito dos agentes anestésicos.
- B. A melhora da sobrevida em pacientes que receberam cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) comparados com fármacos antiarrítmicos alterou os paradigmas de tratamento para pacientes com arritmias ventriculares.
- C. As técnicas de ablação por cateter são os tratamentos preferidos para muitas arritmias supraventriculares, incluindo as atriais e alguns tipos de fibrilação atrial (FA).
- D. O tratamento farmacológico das arritmias cardíacas é usado principalmente para suprimir a FA e o *flutter* atrial que não são responsivos à ablação por cateter e em pacientes com dispositivos desfibriladores-cardioversores implantáveis que recebem frequentes choques elétricos indicados.
- E. Os dois principais mecanismos fisiológicos que causam arritmias cardíacas ectópicas são a reentrada e a automaticidade aumentada.
 - 1. Os fatores encontrados no período perioperatório que facilitam as arritmias cardíacas, devido a ambos os mecanismos, incluem hipoxemia, anormalidades dos eletrólitos e do equilíbrio acidobásico, isquemia miocárdica, alteração da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), bradicardia e administração de certos fármacos.
 - 2. A alcalose é ainda mais provável de deflagrar arritmias cardíacas do que a acidose.
 - 3. Hipocalcemia e hipomagnesemia predispoem a arritmias ventriculares e devem ser suspeitadas em pacientes que estão sendo tratados com diuréticos.

4. A atividade aumentada do SNS reduz o limiar para fibrilação ventricular (FV), um fenômeno que é atenuado por β -bloqueio e estimulação vagal.
- F. Os fármacos administrados para supressão das arritmias cardíacas trazem pouco risco para o curso sem intercorrência da anestesia e devem ser continuados até o momento da indução da anestesia.
 1. Arritmias cardíacas, contudo, requerem tratamento quando a função hemodinâmica está comprometida ou quando o distúrbio predispõe a arritmias cardíacas mais graves.
 2. As arritmias cardíacas relacionadas à anestesia geral foram relacionadas com atividade de marca-passo anormal caracterizada por supressão do nó sinoatrial, com a emergência de marca-passos latentes dentro ou abaixo dos tecidos atrioventriculares (AV).

II. Mecanismo de ação

- A. Os fármacos antiarrítmicos produzem efeitos farmacológicos pelo bloqueio da passagem de íons através dos canais de sódio, de potássio e de cálcio presentes no coração (Fig. 21-1).

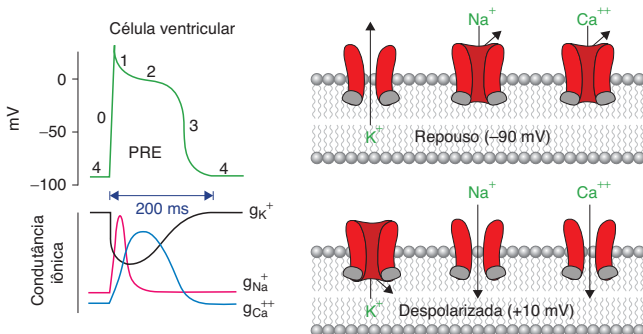


FIGURA 21-1 As bases fisiológicas do potencial de ação cardíaco. A fase 0 representa a despolarização rápida como um resultado da abertura dos canais de Na^+ e o fechamento dos canais de K^+ . A fase 1 é o período de repolarização inicial que resulta do fechamento dos canais de Na^+ e da abertura dos canais de K^+ . A fase 2 é a fase de platô, que resulta da corrente sustentada de Ca^{++} que começa com a despolarização inicial. A fase 3 é a repolarização devido à abertura dos canais de K^+ e o fechamento dos canais de Ca^{++} . A fase 4 é o potencial de repouso durante o qual os canais de K^+ estão abertos e os canais de Na^+ e Ca^{++} estão fechados. O período refratário efetivo (PRE) é o tempo durante o qual a célula não pode ser despolarizada novamente. (Adaptada de Klabunde RE, ed. *Cardiovascular Physiology Concepts*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.)

- B. Os efeitos dos fármacos antiarrítmicos cardíacos sobre o potencial de ação e o período refratário efetivo do potencial de ação cardíaco determinam o efeito clínico desses fármacos.

III. Classificação

- A. Os fármacos antiarrítmicos cardíacos são classificados mais comumente em quatro grupos, com base, primariamente, na capacidade do fármaco em controlar arritmias pelo bloqueio de canais e correntes iônicas específicos durante o potencial de ação cardíaco (Tabelas 21-1 e 21-2).

TABELA 21-1

Classificação dos fármacos antiarrítmicos

Classe I (inibição dos canais rápidos do íon sódio)

Classe IA

Quinidina
Procainamida
Disopiramida
Moricizina*

Classe IB

Lidocaína
Tocainida*
Mexiletina*

Classe IC

Flecainida*
Propafenona

Classe II (diminuição da velocidade de despolarização)

Esmolol
Propranolol
Acebutolol*

Classe III (inibição dos canais de potássio)

Amiodarona
Sotalol
Ibutilida
Dofetilida
Bretílio

Classe IV (inibição dos canais lentos de cálcio)

Verapamil
Diltiazem

* N. de R.T. Moricizina (classe IA), Tocainida e Mexiletina (classe IB), Flecainida (IC) e Acebutol (II) não estão disponíveis comercialmente no Brasil.

TABELA 21-2**Efeitos eletrofisiológicos e eletrocardiográficos dos antiarrítmicos cardíacos**

	Classe IA	Classe IB	Classe IC	Classe II	Classe III	Classe IV
Velocidade de despolarização (fase 0)	Diminuída	Sem efeito	Grandemente diminuída	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito
Velocidade de condução	Diminuída	Sem efeito	Grandemente diminuída	Diminuída	Diminuída	Sem efeito
Período refratário efetivo	Grandemente aumentado	Diminuído	Aumentado	Diminuído	Grandemente aumentado	Sem efeito
Duração do potencial de ação	Aumentada	Diminuída	Aumentada	Aumentada	Grandemente aumentada	Diminuída
Automaticidade	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Sem efeito
Duração do PR	Sem efeito	Sem efeito	Aumentada	Sem efeito ou aumentada	Aumentada	Sem efeito ou aumentada
Duração do QRS	Aumentada	Sem efeito	Grandemente aumentada	Sem efeito	Aumentada	Sem efeito
Duração do QTc	Grandemente aumentada	Sem efeito ou diminuída	Aumentada	Diminuída	Grandemente aumentada	Sem efeito

- B. Os fármacos antiarrítmicos também diferem na sua farmacocinética e eficácia no tratamento de tipos específicos de arritmias (Tabelas 21-3 e 21-4).

IV. Os efeitos pró-arrítmicos descrevem bradiarritmias ou taquiarritmias que representam novas arritmias cardíacas associadas com o tratamento antiarrítmico.

- A. **Torsades de pointes** se manifesta como prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (ECG).
 - 1. Os fármacos de classe IA (quinidina e disopiramida) e de classe III (amiodarona) prolongam o intervalo QTc por meio do bloqueio dos canais de potássio, criando condições para a torsades de pointes.
 - 2. A torsades de pointes induzida por fármacos frequentemente está associadas com bradicardia, porque o intervalo QTc é mais longo com frequência cardíaca (FC) mais lenta.
- B. A **taquicardia ventricular incessante** pode ser precipitada por fármacos que lentificam a condução dos impulsos cardíacos (fármacos de classe IA e IC), o suficiente para criar um circuito de taquicardia ventricular (TV) contínua (reentrada). A TV incessante ocorre mais provavelmente com doses elevadas de fármacos de classe IC e em pacientes com uma história prévia de TV sustentada e má função ventricular esquerda.
- C. **Ritmo ventricular com complexos amplos** geralmente está associada com fármacos de classe IC diante de doença cardíaca estrutural.

V. Eficácia e resultados do tratamento com fármacos antiarrítmicos

- A. A supressão crônica da ectopia ventricular com um fármaco antiarrítmico que não a amiodarona não previne futuras arritmias com risco à vida e pode aumentar a mortalidade.
 - 1. Pacientes tratados com fármacos de classe IC mostraram maior incidência de parada cardíaca súbita, refletindo os efeitos pró-arrítmicos desses fármacos.
 - 2. Os antagonistas β -adrenérgicos que geralmente não suprimem as arritmias ventriculares parecem reduzir a mortalidade e o risco de arritmias ventriculares com risco de morte.
- B. Os sobreviventes de parada cardíaca têm maior risco de FV subsequente. O tratamento destes pacientes com amiodarona resulta em menos eventos cardíacos com risco de morte.
- C. Os efeitos pró-arrítmicos e inotrópicos negativos dos fármacos de classe IA e IC impedem a sua administração a pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Nestes pacientes, a administração de amiodarona parece ser segura e eficaz.

TABELA 21-3				
Farmacocinética dos antiarrítmicos cardíacos				
	Mecanismo principal de eliminação	Ligação com proteínas (%)	Meia-vida de eliminação (h)	Concentração plasmática terapêutica
Quinidina	Hepático	80-90	5-12	1,2-4,0 µg/mL
Procainamida	Renal/hepático	15	2,5-5,0	4-8 µg/mL
Disopiramida	Renal/hepático	15	8-12	2-4 µg/mL
Lidocaína	Hepático	55	1,4-8,0	1-5 µg/mL
Tocainida	Hepático/renal	10-30	12-15	4-10 µg/mL
Mexiletina	Hepático	60-75	6-12	0,75-2,00 µg/mL
Flecainida	Hepático	30-45	13-30	0,3-1,5 µg/mL
Propafenona	Hepático	> 95	5-8	
Propranolol	Hepático	90-95	2-4	10-30 ng/mL
Amiodarona	Hepático	96	8-107 d	1,5-2,0 µg/mL
Sotalol	Renal			
Verapamil	Hepático	90	4,5-12,0	100-300 ng/ml

TABELA 21-4				
Eficácia dos antiarrítmicos cardíacos				
	Conversão da fibrilação atrial	Taquicardia supraventricular paroxística	Contrações ventriculares prematuras	Taquicardia ventricular
Quinidina	+	++	++	+
Procainamida	+	++	++	++
Disopiramida	+	++	++	++
Lidocaína	+	0	++	++
Tocainida	0	0	++	++
Mexiletine	0	0	++	++
Moricizina	0	0	++	++
Flecainida	0	+	++	++
Propafenona	0	+	++	++
Propranolol	+	++	+	+
Amiodarona	+	++	++	++
Sotalol	++	+	+	+
Verapamil	+	++	0	0
Diltiazem	+	++	0	0
Digitálico	++	++	0	0
Adenosina	0	++	0	0

0, sem efeito; +, eficaz; ++, altamente eficaz.

VI. Terapia profilática com fármacos antiarrítmicos

- A. Embora usada comumente no passado, a lidocaína não é mais recomendada como tratamento profilático em pacientes nos estágios iniciais de infarto agudo do miocárdio (IAM) e sem ectopia ventricular maligna.
- B. Os antagonistas dos canais de cálcio não são recomendados como tratamento de rotina em pacientes com IAM porque a mortalidade não é reduzida por estes fármacos.
- C. Os dados sobre a capacidade do magnésio de reduzir a mortalidade após um infarto do miocárdio são conflitantes. O tratamento com magnésio está indicado em pacientes após um IAM que desenvolve TV tipo *torsades de pointes*.
- D. Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a amiodarona reduz o risco de morte súbita cardíaca e, portanto, representa uma alternativa viável em pacientes que não são elegíveis para a terapia com CDI, ou que não têm acesso a ela para prevenção de morte súbita cardíaca por arritmias.
- E. A FA após cirurgia cardíaca é uma complicação comum que tem sido associada com hospitalização prolongada e morbidade cardiovascular. A terapia profilática com amiodarona, β -bloqueadores, sotalol e magnésio tem sido eficaz na redução da ocorrência de FA, na duração da permanência hospitalar, bem como na redução do risco de acidente vascular encefálico (AVE).

VII. Decisão de tratar arritmias cardíacas

- A. O tratamento medicamentoso das arritmias cardíacas não é uniformemente eficaz e com frequência causa efeitos colaterais. O benefício dos fármacos antiarrítmicos é mais claro quando ele resulta no término imediato de uma taquicardia sustentada (o término da TV, pela lidocaína, ou da taquicardia supraventricular, por adenosina ou verapamil). O mecanismo pelo qual os antagonistas β -adrenérgicos diminuem a mortalidade após IAM não é conhecido.
- B. O valor da monitorização da concentração de fármacos plasmáticos para minimizar os riscos associados com a terapia não está estabelecido.

VIII. Farmacologia dos antiarrítmicos

- A. A **quinidina** é um fármaco de classe IA que é eficaz no tratamento das arritmias supraventriculares aguda e crônica (raramente usada devido aos seus efeitos colaterais). As taquiarritmias supraventriculares associadas com a síndrome de Wolff-Parkinson-White são suprimidas eficazmente pela quinidina.

1. **Mecanismo de ação.** A quinidina diminui a inclinação da fase 4 da despolarização, o que explica a sua eficácia na supressão das arritmias cardíacas causadas pelo aumento da automaticidade.
 2. **Metabolismo e excreção**
 - a. A quinidina é hidroxilada no fígado em metabólitos inativos, que são excretados na urina.
 - b. A administração concomitante de fenitoína ou rifampicina pode reduzir os níveis sanguíneos da quinidina por aumentar a eliminação hepática.
 3. **Efeitos colaterais.** A quinidina tem uma baixa razão terapêutica, com o bloqueio cardíaco, a hipotensão e a pró-arritmia sendo os efeitos adversos colaterais potenciais.
- B. A **procainamida** é tão eficaz quanto a quinidina para o tratamento das taquiarritmias ventriculares, mas menos eficaz para abolir as taquiarritmias atriais. As contrações ventriculares prematuras e a TV paroxística são suprimidas na maioria dos pacientes dentro de alguns minutos após a administração intravenosa (IV), que é mais bem tolerada do que a quinidina IV, mas ainda pode causar hipotensão.
1. **Mecanismo de ação**
 - a. A procainamida é um análogo do anestésico local procaina.
 - b. A procainamida possui uma ação eletrofisiológica similar à da quinidina, mas produz menos prolongamento do intervalo QTc no ECG (TV paradoxal é uma característica rara da terapia com procainamida).
 - c. A procainamida não tem efeito vagolítico e pode ser usada em pacientes com FA para suprimir a irritabilidade ventricular sem aumentar a frequência ventricular.
 2. **Metabolismo e excreção**
 - a. A procainamida é eliminada por excreção renal e metabolismo hepático (a dose de procainamida deve ser reduzida quando a função renal for anormal).
 - b. A atividade da resposta da enzima *N*-acetiltransferase para a acetilação da procainamida é determinada geneticamente (em pacientes que são acetiladores rápidos, a meia-vida de eliminação da procainamida é de 2,5 horas comparada com 5 horas em acetiladores lentos).
 3. **Efeitos colaterais**
 - a. Similar à quinidina, o uso da procainamida diminuiu drasticamente devido ao seu perfil de efeitos colaterais e à disponibilidade de novos agentes.
 - b. A hipotensão que resulta da procainamida é mais provavelmente causada por depressão miocárdica direta do que por vasodilatação periférica.

- c. A administração crônica de procainamida pode estar associada com uma síndrome que lembra o lúpus eritematoso sistêmico (LES).
- C. A **disopiramida** é comparável à quinidina em suprimir efetivamente as taquiarritmias atrial e ventricular. Cerca de 50% do fármaco é excretado de forma inalterada pelos rins.
 1. **Efeitos colaterais**
 - a. Os efeitos colaterais mais comuns da disopiramida são boca seca e hesitação urinária, ambos causados pela atividade anticolinérgica do fármaco.
 - b. Pode ocorrer prolongamento do intervalo QTc no ECG e TV paradoxal (similar à quinidina).
 - c. A disopiramida tem efeitos depressores miocárdicos significativos e pode precipitar a ICC e a hipotensão.
- D. A **moricizina** é um derivado da fenotiazina que é reservada ao tratamento das arritmias ventriculares com risco de morte quando outros fármacos, como a amiodarona, não estão disponíveis ou são contraindicados (p. ex., alergia).
 1. **Efeitos colaterais.** Os efeitos pró-arrítmicos ocorrem em 3 a 15% dos pacientes tratados cronicamente com moricizina.
- E. A **lidocaína** é usada principalmente para supressão das arritmias ventriculares, tendo efeito mínimo ou nenhum nas taquiarritmias supraventriculares. A eficácia da terapia profilática com lidocaína para prevenir a FV precoce pós-IAM não foi documentada e não é mais recomendada. As vantagens da lidocaína em relação à quinidina ou à procainamida são o início de ação mais rápido e o desaparecimento imediato dos efeitos quando a infusão contínua é terminada, maior índice terapêutico e um perfil de efeitos colaterais mais reduzidos. A lidocaína para administração IV difere daquela usada para anestesia local porque não contém um conservante.
 1. **Mecanismo de ação**
 - a. A eficácia da lidocaína na supressão das contrações ventriculares prematuras reflete a sua capacidade de diminuir a velocidade de despolarização espontânea da fase 4.
 - b. A ineficácia da lidocaína contra as taquiarritmias supraventriculares reflete, presumivelmente, a sua incapacidade de alterar a velocidade da despolarização espontânea da fase 4 nas células atriais cardíacas.
 2. **Metabolismo e excreção.** A lidocaína é metabolizada no fígado, e os metabólitos resultantes podem possuir atividade antiarrítmica cardíaca.
 3. **Efeitos colaterais**
 - a. A lidocaína é essencialmente desprovida de efeitos no ECG ou no sistema cardiovascular quando a concentração plasmática

- permanece abaixo de 5 µg/mL (não altera a duração do complexo QRS no ECG, e a atividade do SNS não é alterada).
- b. Concentrações plasmáticas tóxicas de lidocaína (> 5 a 10 µg/mL) produzem vasodilatação periférica e depressão miocárdica direta, resultando em hipotensão.
 - c. A estimulação do sistema nervoso central (SNC) ocorre de forma relacionada à dose, com os sintomas aparecendo quando as concentrações plasmáticas de lidocaína estão acima de 5 µg/mL. Convulsões são possíveis com concentrações plasmáticas de 5 a 10 µg/mL.
 - d. Depressão do SNC, apneia e parada cardíaca podem ocorrer quando concentrações de lidocaína plasmática são maiores do que 10 µg/mL.
 - e. O limiar convulsivo para lidocaína está reduzido durante hipoxemia arterial, hipercalemia ou acidose (é importante a monitorização destes parâmetros durante a infusão contínua de lidocaína a pacientes para supressão de arritmias ventriculares).
- F. O **mexiletine** é uma amina análoga da lidocaína, eficaz por via oral (VO), que é usada para supressão crônica das taquiarritmias cardíacas ventriculares. Como é um análogo da lidocaína, o mexiletine pode ser eficaz na redução da dor neuropática em pacientes nos quais as medicações alternativas para dor têm sido insatisfatórias.
1. **Efeitos colaterais**
 - a. Os efeitos colaterais neurológicos incluem tremor, diplopia, vertigem e, às vezes, fala incompreensível.
 - b. Aumentos nas enzimas hepáticas podem ocorrer, principalmente em pacientes apresentando ICC.
- G. A **tocainida** é uma amina análoga da lidocaína eficaz por VO que é usada para supressão crônica das taquiarritmias cardíacas ventriculares.
- H. A **fenitoína** é particularmente efetiva na supressão das arritmias ventriculares associadas com a toxicidade digitálica e pode ser útil no tratamento da TV paradoxal ou *torsades de pointes*. A dose IV é 100 mg (1,5 mg/kg) a cada 5 minutos, até que a arritmia cardíaca seja controlada, ou até que 10 a 15 mg/kg (máximo 1.000 mg) tenham sido administrados. Como a fenitoína pode precipitar em solução de glicose a 5% em água, é preferível administrar o fármaco em frasco com solução fisiológica (SF).
1. **Mecanismo de ação**
 - a. A fenitoína exerce um maior efeito no intervalo QTc eletrocardiográfico do que a lidocaína e encurta o intervalo QTc mais do que qualquer outro fármaco antiarrítmico.

- c. O efeito adverso não cardíaco mais comum da flecainida é a visão borrada relacionada à dose.
 - d. A flecainida aumenta o limiar de captura dos marca-passos.
- J. A **propafenona**, assim como a flecainida, é um fármaco antiarritmico oral eficaz para a supressão de taquiarritmias ventriculares e atriais. A velocidade do metabolismo é determinada geneticamente, com cerca de 90% dos pacientes sendo capazes de metabolizar a propafenona eficazmente no fígado (a disponibilidade da propafenona aumenta significativamente na presença de doença hepática).
- 1. **Efeitos colaterais**
 - a. A propafenona deprime o miocárdio e pode causar anormalidades de condução como a redução da velocidade no nó sinoatrial, bloqueio atrioventricular (BAV) e bloqueio de ramo.
 - b. A **propafenona** interfere no metabolismo do propranolol e do metoprolol, resultando em maiores concentrações plasmáticas desses β -bloqueadores. Este fármaco também aumenta a concentração plasmática de varfarina e pode prolongar o tempo de protrombina.
- K. Os **antagonistas β -adrenérgicos** são eficazes para o tratamento das arritmias cardíacas relacionadas a uma maior atividade do SNS (estresse perioperatório). A taquicardia atrial multifocal pode responder ao esmolol ou ao metoprolol, mas é mais bem tratada com amiodarona. O acebutolol é eficaz no tratamento das contrações ventriculares prematuras frequentes. Antagonistas β -adrenérgicos, especialmente o propranolol, podem ser eficazes no controle de *torsades de pointes* em pacientes com intervalos QTc prolongados. Acebutolol, propranolol e metoprolol são aprovados para prevenção de morte súbita após infarto do miocárdio.
- 1. **Mecanismo de ação**
 - a. Os efeitos antiarrítmicos dos antagonistas β -adrenérgicos refletem, mais provavelmente, o bloqueio das respostas dos receptores β no coração à estimulação do SNS, bem como os efeitos das catecolaminas circulantes (a velocidade da despolarização espontânea da fase 4 está diminuída, e a velocidade de descarga do nó sinoatrial está diminuída).
 - b. Os antagonistas β -adrenérgicos podem deprimir o miocárdio não apenas por bloqueio β , mas também por efeito depressor direto no músculo cardíaco.
 - c. A dose oral usual de propranolol para supressão crônica de arritmias ventriculares é de 10 a 80 mg a cada 6 a 8 horas. O bloqueio β efetivo geralmente é obtido em pessoas normais em outros aspectos quando a FC de repouso é de 55 a 60 batimentos por minuto (bpm). Para a supressão de emer-

gência de arritmias cardíacas em um adulto, o propranolol pode ser administrado IV em uma dose de 1 mg por minuto (3 a 6 mg).

2. Metabolismo e excreção

- O propranolol administrado VO é metabolizado extensamente no fígado, e um efeito hepático de primeira passagem é responsável pela variação na concentração plasmática.
- O propranolol atravessa prontamente a barreira hematoencefálica (BHE).
- O principal metabólito do propranolol é o 4-hidroxi-propranolol, que possui uma atividade antagonista β -adrenérgica fraca.

3. Efeitos colaterais

- Bradycardia, hipotensão, depressão miocárdica e broncoespasmo são efeitos colaterais dos antagonistas β -adrenérgicos que refletem a capacidade desses fármacos em inibir a atividade do SNS. O uso de propranolol em pacientes com BAV pré-existente não é recomendado.
- A interferência com o metabolismo da glicose pode se manifestar como hipoglicemia em pacientes tratados para diabetes melito (DM).
- A regulação para cima dos receptores β -adrenérgicos ocorre com a administração crônica dos antagonistas β -adrenérgicos, de modo que a descontinuação abrupta do tratamento pode levar à taquicardia supraventricular.

- A **amiodarona** é um potente antiarrítmico com um amplo espectro de atividade contra taquiarritmias supraventriculares e ventriculares refratárias. Na presença de taquicardia ou FV que é resistente à desfibrilação elétrica, é recomendado o uso de amiodarona, 300 mg IV. A administração oral pré-operatória de amiodarona diminui a incidência de FA após cirurgia cardíaca. Ela também é eficaz para a supressão de taquiarritmias associadas com a síndrome de Wolff-Parkinson-White. Do mesmo modo que os β -bloqueadores, e ao contrário dos fármacos de classe I, a amiodarona diminui a mortalidade após o infarto do miocárdio. Após o início da terapia oral, ocorre uma redução nas taquiarritmias ventriculares dentro de 72 horas. Após a descontinuação da terapia oral crônica, o efeito farmacológico da amiodarona dura um período prolongado (até 60 dias), refletindo a meia-vida de eliminação prolongada desse fármaco (Fig. 21-2).

- Mecanismo de ação.** A amiodarona prolonga o período refratário efetivo em todos os tecidos cardíacos e também tem efeito anti-adrenérgico (bloqueio não competitivo dos recep-

tores α e β). A amiodarona age como um fármaco antianginoso dilatando as coronárias e aumentando o fluxo sanguíneo coronariano.

2. Metabolismo e excreção

- a. A amiodarona tem meia-vida de eliminação prolongada (29 dias) e depende minimamente da excreção renal.
 - b. O principal metabólito, desetilamiodarona, é farmacologicamente ativo e tem meia-vida de eliminação mais longa do que o fármaco original, resultando no seu acúmulo com a terapia crônica.
3. **Os efeitos colaterais** em pacientes tratados cronicamente com amiodarona são comuns, em especial quando a dose diária de manutenção excede a 400 mg. Os testes de rastreamento, como radiografias torácicas e testes de função pulmonar, dosagem de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e testes de função hepática são recomendados.
- a. **Toxicidade pulmonar** (alveolite pulmonar) é o efeito colateral mais grave da amiodarona (estimado em 5 a 15% dos pacientes tratados, com uma mortalidade relatada de 5 a 10%). A causa dessa toxicidade pulmonar induzida pelo fármaco não é conhecida, mas pode refletir a capacidade da

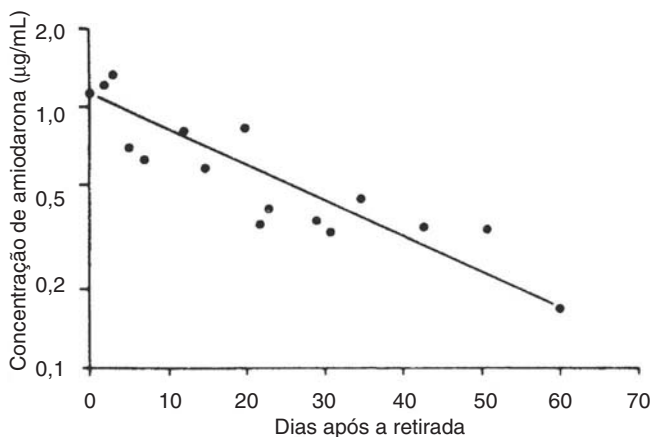


FIGURA 21-2 Após a descontinuação da amiodarona, a concentração plasmática diminui lentamente, resultando em meia-vida de eliminação prolongada. (De Kannan R, Nademannee K, Hendrickson JA, et al. Amiodarone kinetics after oral doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;31:438-444, com permissão.)

amiodarona de aumentar a produção de radicais livres de oxigênio nos pulmões. Por este motivo, pode ser prudente restringir a concentração de oxigênio inspirado em pacientes em uso de amiodarona e que são submetidos à anestesia geral ao menor nível capaz de manter a oxigenação sistêmica adequada.

- b. **Cardiovascular.** Assim como a quinidina e a disopiramiida, a amiodarona pode prolongar o intervalo QTc no ECG, que pode levar a uma maior incidência de taquiarritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* (efeito pró-arrítmico). A FC frequentemente é mais lenta e é resistente ao tratamento com atropina. A necessidade potencial de um marca-passo cardíaco artificial temporário (ventricular) e a administração de um simpaticomimético, como o isoproterenol, pode ser uma consideração em pacientes sendo tratados com esse fármaco e agendados para cirurgia.
- c. **Ocular, dermatológico, neurológico e hepático.** Microdepósitos corneanos ocorrem na maioria dos pacientes durante a terapia com amiodarona, mas o comprometimento visual é improvável. A neuropatia óptica foi encontrada em 1,8% dos pacientes tratados com amiodarona comparado com 0,3% da população em geral. A toxicidade neurológica pode se manifestar como neuropatia periférica, tremores, distúrbios do sono, cefaleia ou parestesia dos músculos esqueléticos proximais. Aumentos leves, transitórios, nas concentrações plasmáticas de transaminases podem ocorrer, e foi observada infiltração gordurosa do fígado.

4. Farmacocinética

- a. A amiodarona inibe as enzimas hepáticas P450, resultando em concentrações plasmáticas aumentadas de digoxina, procainamida, quinidina, varfarina e ciclosporina.
 - b. A amiodarona também desloca a digoxina de locais de ligação com a proteína. A dose de digoxina pode ser reduzida em até 50% quando administrada na presença de amiodarona.
 - c. Os efeitos anticoagulantes da varfarina são potencializados porque a amiodarona pode deprimir diretamente os fatores de coagulação dependentes da vitamina K.
5. **Endócrinos.** A amiodarona contém iodo e tem efeitos sobre o metabolismo da tireoide, causando hipotireoidismo ou hipertireoidismo em 2 a 4% dos pacientes. O hipertireoidismo induzido pela amiodarona, refletindo a liberação de iodo a partir do fármaco original, frequentemente é refratário à terapia convencional. Quando o manejo clínico falha, a realização de tireoidectomia cirúrgica fornece controle metabólico imediato.

Bloqueios bilaterais superficiais do plexo cervical foram descritos nestes pacientes.

- M. A **dronedaron**a é um derivado benzofurânico não iodado da amiodarona que foi desenvolvido como uma alternativa para o tratamento da fibrilação e do *flutter* atrial. O uso clínico da dronedarona é limitado por sua contraindicação em pacientes com FA permanente ou em pacientes com exacerbações avançadas ou recentes de ICC.
1. **Mecanismo de ação.** A dronedarona tem a capacidade farmacológica de bloquear múltiplos canais iônicos. Ela também tem efeitos simpaticolíticos.
 2. **Metabolismo e excreção**
 - a. A dronedarona é bem absorvida após administração oral e sofre significativo metabolismo de primeira passagem que reduz a sua biodisponibilidade para 15%.
 - b. A dronedarona é um substrato para CYP3A4 e também seu inibidor moderado (não deve ser coadministrada com outros inibidores do CYP3A4, como antifúngicos, antibióticos macrolídeos ou inibidores da protease). Quando coadministrados com inibidores moderados do CYP3A4 (verapamil, diltiazem), doses menores de fármacos concomitantes devem ser usadas para evitar bradicardia grave e bloqueio da condução.
 3. **Efeitos colaterais.** Os efeitos adversos da dronedarona relatados mais frequentemente são náusea e diarreia. Os pacientes tratados não têm uma frequência aumentada de doença pulmonar intersticial, hipertireoidismo ou hipotireoidismo.
- N. O **sotalol** é um antagonista β -adrenérgico não seletivo que geralmente é restrito para uso em pacientes com TV com risco à vida ou fibrilação.
1. **Efeitos colaterais.** O efeito colateral mais perigoso do sotalol é *torsades de pointes*. Os efeitos β -bloqueadores do sotalol resultam em contratilidade miocárdica diminuída, bradicardia e condução retardada dos impulsos cardíacos através do nó atrioventricular (AV).
- O. A **ibutilida** é eficaz para a conversão da FA ou *flutter* atrial de início recente em ritmo sinusal normal. A TV polimórfica pode ocorrer durante o tratamento com ibutilida, especialmente em pacientes com fatores predisponentes (função ventricular esquerda comprometida, intervalos QTc prolongados pré-existent, hipocalemia, hipomagnesemia).
- P. O **bretilio** não é mais recomendado para o tratamento da FV durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP), pois ele é menos eficaz do que a amiodarona.

Q. Verapamil e diltiazem. O verapamil é altamente eficaz para acabar com a taquicardia supraventricular paroxística, controlar a taquicardia reentrante e efetivamente controlar a frequência ventricular na maioria dos pacientes que desenvolvem fibrilação ou *flutter* atrial. O verapamil não tem um efeito depressor nos tratos acessórios e assim não reduzirá a velocidade da resposta ventricular em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White. O verapamil tem pouca eficácia na terapia para batimentos ectópicos ventriculares. A dose usual do verapamil para supressão da taquicardia supraventricular paroxística é de 5 a 10 mg IV (75-150 $\mu\text{g/kg}$), durante 1 a 3 minutos, seguida de uma infusão contínua de cerca de 5 $\mu\text{g/kg/minuto}$ para manter um efeito sustentado. A administração de gluconato de cálcio, 1 g IV, aproximadamente 5 minutos antes da administração de verapamil, pode reduzir a hipotensão induzida pelo verapamil sem alterar os efeitos dos fármacos antiarrítmicos. O diltiazem, 20 mg IV, produz efeitos antiarrítmicos similares aos do diazepam, e os efeitos colaterais potenciais são similares.

1. Mecanismo de ação

- a. O verapamil e os outros bloqueadores dos canais de cálcio inibem o fluxo de íons cálcio através dos canais lentos do músculo liso vascular e de células cardíacas (manifestam-se como uma velocidade reduzida da despolarização espontânea da fase 4).
- b. O verapamil tem um efeito depressor substancial sobre o nó AV e um efeito cronotrópico negativo no nó sinoatrial. Esse fármaco exerce um efeito inotrópico negativo no músculo cardíaco e produz um grau moderado de vasodilatação das artérias coronárias e sistêmicas.

2. Metabolismo e excreção

- a. Cerca de 70% da dose de verapamil injetada é eliminada pelos rins, e até 15% pode estar presente na bile.
- b. A necessidade de uma maior dose oral está relacionada com o extenso efeito hepático de primeira passagem que ocorre com a via de administração oral.

3. Efeitos colaterais

- a. O BAV é mais provável em pacientes com defeitos pré-existent na condição dos impulsos cardíacos.
- b. A depressão miocárdica direta e o débito cardíaco (DC) reduzido provavelmente são exagerados em pacientes com má função ventricular esquerda.
- c. A vasodilatação periférica pode contribuir para hipotensão.
- d. Pode haver uma potencialização da depressão miocárdica produzida pelos anestésicos, e os efeitos dos fármacos bloqueadores neuromusculares podem ser exacerbados.

IX. Outros fármacos antiarrítmicos cardíacos

A. **Digitálicos** As preparações digitálicas como a digoxina são antiarrítmicas cardíacas eficazes para estabilização da atividade elétrica atrial e para o tratamento e a prevenção das taquiarritmias atriais.

1. Devido aos seus efeitos vagolíticos, estes fármacos também podem lentificar a condução dos impulsos cardíacos através do nó AV e diminuir a velocidade da resposta ventricular em pacientes com FA. Por outro lado, as preparações digitálicas melhoram a condução dos impulsos cardíacos através dos tratos acessórios e podem aumentar perigosamente a frequência de resposta ventricular em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.
2. A dose oral usual da digoxina é de 0,5 a 1,0 mg em doses divididas durante 12 a 24 horas.
3. A intoxicação digitálica é um risco e pode se manifestar virtualmente como qualquer arritmia cardíaca (mais comumente taquicardia atrial com bloqueio).

B. A **adenosina** é um nucleosídeo endógeno que reduz a velocidade de condução dos impulsos cardíacos através do nó AV, tornando-a uma alternativa eficaz aos bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil) para o tratamento agudo da taquicardia supraventricular paroxística, incluindo aquela devida à condução através das vias acessórias em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White. Esse fármaco não é eficaz no tratamento da FA, do *flutter* atrial ou da TV. A dose usual da adenosina é de 6 mg IV, seguida, se necessário, por uma injeção repetida de 6 a 12 mg IV cerca de 3 minutos mais tarde. Os receptores de adenosina representam um alvo lógico para o tratamento da dor.

1. Mecanismo de ação

- a. A adenosina estimula os receptores cardíacos de adenosina₁, para aumentar as correntes de íon potássio, encurta a duração do potencial de ação e hiperpolariza as membranas das células cardíacas.
- b. Os seus efeitos cardíacos de curta duração (meia-vida de eliminação igual a 10 segundos) são devidos à captação celular mediada pelo transportador e metabolismo em inosina pela adenosina desaminase.
- c. As metilxantinas inibem as ações da adenosina pela ligação com os receptores da adenosina₁. Por outro lado, o dipiridamol (inibidor da captação da adenosina) e o transplante cardíaco (hipersensibilidade por desnervação) potencializam os efeitos da adenosina.

2. Efeitos colaterais

- a. A adenosina pode produzir BAV transitório.
 - b. Broncoespasmo, embora seja uma complicação incomum, tem sido observado após a administração IV da adenosina, mesmo na ausência de sintomas pré-existentes (uso com cautela em pacientes com sibilância ativa conhecida).
 - c. Os efeitos farmacológicos da adenosina são antagonizados pelas metilxantinas (teofilina, cafeína) e potencializados pelo dipiridamol.
- C. A **ranolazina** mostrou ter eficácia no tratamento das arritmias atriais e na supressão de TV não sustentada e para o tratamento adjunto da angina crônica estável.

Diuréticos

I. Introdução. A maioria dos diuréticos produz seus efeitos clínicos por meio do bloqueio da reabsorção do sódio (Na^+) em diferentes locais do néfron, resultando em aumento do fornecimento de sódio aos túbulos distais (Fig. 22-1).

II. Inibidores da anidrase carbônica

A. A acetazolamida é o protótipo de uma classe de sulfonamidas que se ligam avidamente com a enzima anidrase carbônica produzindo inibição não competitiva da atividade enzimática, principalmente nos túbulos renais proximais, bem como nos ductos coletores (Tabela 22-1) (ver Fig. 22-1).

1. **Farmacocinética e farmacodinâmica.** Após a administração oral, a acetazolamida é excretada de forma inalterada pelos rins (a dose deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal e em idosos). A acetazolamida bloqueia completamente a anidrase carbônica citoplásmica e a anidrase carbônica ligada à membrana no túbulo proximal e, em menor extensão, nos ductos coletores, prevenindo a absorção de Na^+ e HCO_3^- . Essa excreção aumentada de HCO_3^- resulta em urina alcalina e em acidose metabólica.

2. Usos clínicos

- Em adição a suas propriedades diuréticas, a acetazolamida é administrada para reduzir a pressão intraocular no tratamento do glaucoma.
- A formação do líquido cerebrospinal (LCS) é inibida pela acetazolamida, e ela tem sido usada no tratamento da hipertensão intracraniana (HIC) idiopática.
- A acetazolamida pode ser benéfica no manejo da paralisia periódica familiar, porque a acidose metabólica induzida pelo fármaco aumenta a concentração local de potássio nos músculos esqueléticos.

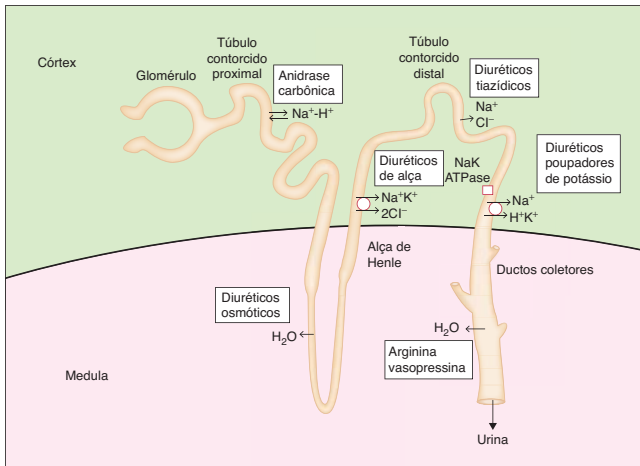


FIGURA 22-1 Os locais de ação dos diferentes diuréticos.

- d. A acetazolamida, por produzir acidose metabólica, pode melhorar o estímulo respiratório em pacientes que estão hipoventilando em uma resposta compensatória à alcalose respiratória, como ocorre com a doença da altitude.

3. Efeitos colaterais

- a. Há uma elevada incidência de efeitos colaterais sistêmicos associados com o uso de acetazolamida (fadiga, redução do apetite, depressão, parestesias), que podem ser secundários ao desenvolvimento de acidose.
- b. A dose de acetazolamida deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) e evitada em pacientes com IRC grave devido ao risco aumentado de acidose metabólica.

III. Os diuréticos de alça são a terapia de primeira linha em pacientes com retenção de líquidos resultante de insuficiência cardíaca.

A. Farmacocinética e farmacodinâmica

1. A furosemida é eficaz quando administrada via oral (VO) (a absorção varia entre pacientes de 10 a 100%, com uma biodisponibilidade média de 50%) ou por via intravenosa (IV). A furosemida tem um início de ação rápido, produzindo diurese dentro de 5 a 10 minutos de administração, com um efeito máximo em 30 minutos e duração de ação de 2 a 6 horas. Em

TABELA 22-1

Diuréticos e seus locais de ação

	Receptores	Principal local de ação	Usos clínicos	Efeitos colaterais notáveis
Anidrase carbônica	Anidrase carbônica	Túbulo contorcido proximal	Doença da altitude Glaucoma	Acidose metabólica
Diuréticos de alça	Cotransporte Na-K-2Cl	Espessura medular da alça ascendente de Henle	Diuréticos de primeira linha no comprometimento renal	Ototoxicidade Alcalose Hipocalemia
Tiazídicos	Cotransporte Na-Cl	Alça ascendente de Henle cortical	Terapia de primeira linha da hipertensão	Alcalose Hipocalemia Diabetes e dislipidemia Hiperuricemia
Diurese osmótica		Túbulo contorcido proximal e alça de Henle	PIC aumentada Eliminação de radicais livres de oxigênio	Sobrecarga de volume em pacientes com ICC Hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia
Diuréticos poupadores de potássio	Canal de Na epitelial	Ductos coletores	Adjuvantes dos diuréticos de alça ou tiazídicos	Hipercalemia
Bloqueadores da aldosterona	Na-K-ATPase	Ductos coletores	IC com baixa fração de ejeção	Hipercalemia

(continua)

TABELA 22-1

Diuréticos e seus locais de ação (continuação)

	Receptores	Principal local de ação	Usos clínicos	Efeitos colaterais notáveis
Dopamina e fenoldopam	D ₁	Túbulo proximal e alça de Henle	Proteção renal e tratamento da hipertensão em pacientes gravemente enfermos	Efetividade não comprovada
Peptídeo natriurético cerebral	Na-K-ATPase	Ductos coletores	Manejo da IC descompensada	
Vasopressina	V ₂	Ductos coletores	SIADH, ICC, cirrose	
Aquaporinas	AQP	Ductos coletores		

IC, insuficiência cardíaca; PIC, pressão intracraniana; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; SIADH, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético; D₁, receptor da dopamina; V₂, receptor da vasopressina.

pacientes com função renal normal, 40 mg de furosemida IV produzirá natriurese máxima.

2. **Bumetanida e torasemida**

- a. A bumetanida é 40 vezes mais potente do que a furosemida, exceto no seu efeito sobre a excreção do potássio.
- b. A torasemida é duas vezes mais potente do que a furosemida e tem maior duração de ação, permitindo um esquema de dose uma vez ao dia.

B. **Usos clínicos**

1. Os diuréticos de alça são a primeira linha de tratamento da hipertensão em pacientes com insuficiência renal. O efeito anti-hipertensivo dos diuréticos de alça deve-se à sua capacidade de reduzir o volume de líquido intravascular e eliminar o sal. Comparado com a furosemida, a azosemida de longa ação produz um melhor controle da pressão arterial (PA). Ela também preserva o declínio normal de 10% na PA em muitos indivíduos durante o período noturno (depressão noturna).
 2. Os diuréticos de alça são usados comumente em pacientes internados devido à exacerbação aguda da insuficiência cardíaca (IC). A diurese leva à perda de água e sal, com diminuição resultante no volume intravascular, reduzindo, assim, a pressão de enchimento ventricular e o edema pulmonar.
 3. A furosemida diminui a pressão intracraniana (PIC), por induzir a diurese sistêmica e reduzir a produção de LCS. A furosemida pode ser administrada como terapia única (0,5 a 1,0 mg/kg IV) ou em menor dose (0,1 a 0,3 mg/kg IV) em combinação com manitol (a combinação de furosemida e manitol é mais eficaz na redução da PIC do que qualquer um dos fármacos isoladamente, mas a desidratação grave e o desequilíbrio eletrolítico também são mais prováveis).
- C. Os **efeitos colaterais** dos diuréticos de alça se manifestam mais frequentemente como anormalidades do equilíbrio de líquidos e eletrólitos (pode levar à hipocalemia e aumentar a probabilidade de intoxicação digitalica).
1. O tratamento agudo ou crônico de pacientes com diuréticos, incluindo diuréticos de alça, pode resultar em tolerância ao efeito diurético (“fenômeno de freio”).
 - a. Presume-se que a tolerância aguda reflita a ativação do sistema renina-angiotensina para reter sódio e água na presença de um volume de líquido extracelular (LEC) contraído.
 - b. Com o uso crônico de diuréticos, há evidência de uma hipertrofia compensatória daquelas porções do túbulo renal (especialmente os túbulos contorcidos distais) responsáveis pela retenção de sódio, levando à diminuição da eficácia

diurética. Quando ocorre tolerância em um paciente tratado cronicamente com furosemida, pode ser possível restabelecer um efeito diurético com a administração de um diurético tiazídico, que bloqueia os locais hipertrofiados de reabsorção de Na^+ .

2. Os diuréticos de alça só devem ser administrados a pacientes com volume de líquido intravascular normal ou aumentado. Pode ocorrer hipotensão por administração de diuréticos de alça a pacientes hipovolêmicos, exacerbando lesão renal isquêmica e concentrando nefrotoxinas nos túbulos renais.
3. A furosemida aumenta as concentrações tissulares renais de aminoglicosídeos e eleva os possíveis efeitos nefrotóxicos desses antibióticos. A nefrotoxicidade da cefalosporina também pode ser aumentada pela furosemida.
4. Os diuréticos de alça potencializam o bloqueio neuromuscular adespolarizante.
5. A eliminação renal do lítio está reduzida na presença de diminuições na reabsorção de sódio induzida pelo diurético, e as concentrações plasmáticas de lítio podem ser aumentadas agudamente pela administração IV de furosemida no período perioperatório.
6. Ototoxicidade, transitória ou permanente, é uma complicação rara, dose-dependente, associada com o uso de diuréticos de alça.

IV. Os diuréticos tiazídicos são administrados mais frequentemente para tratamento de longo prazo da hipertensão essencial, na qual a combinação de diurese, de natriurese e de vasodilatação é sinérgica (os tiazídicos geralmente são administrados em combinação com outros anti-hipertensivos).

A. Farmacocinética e farmacodinâmica (ver Fig. 22-1)

1. Os diuréticos tiazídicos são absorvidos de imediato quando administrados VO (a hidroclorotiazida tem uma biodisponibilidade de 60 a 70%).
2. A eficácia dos tiazídicos diminui acentuadamente em pacientes com insuficiência renal.
3. Os diuréticos tiazídicos têm uma meia-vida longa, de 8 a 12 horas, permitindo uma conveniente dose única diária.

B. Usos clínicos

1. Os diuréticos tiazídicos são recomendados como terapia de primeira linha para hipertensão essencial. O uso de clortalidona, especificamente, mostrou reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores. O efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos se deve inicialmente a uma redução no

TABELA 22-2**Efeitos colaterais dos diuréticos tiazídicos**

Alcaloses metabólicas hipocalêmica e hipoclorêmica
 Arritmias cardíacas (hipocalcemia ou hipomagnesemia)
 Hipercalcemia (pacientes recebendo suplementos de cálcio)
 Potencializa os relaxantes musculares adespolarizantes (hipocalcemia)
 Diminui a eficácia na presença de AINEs
 Promove a reabsorção de lítio (risco de toxicidade pelo lítio)
 Intolerância à glicose (agrava o controle da glicose, especialmente em combinação com os β -bloqueadores)
 Hipotensão ortostática (hipovolemia)

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.

volume de LEC, com frequência com uma redução no débito cardíaco (DC), que normaliza após várias semanas. O efeito anti-hipertensivo sustentado dos diuréticos tiazídicos se deve à vasodilatação periférica, que requer várias semanas para se desenvolver.

2. Como eles estimulam a reabsorção de cálcio, os diuréticos tiazídicos são usados no tratamento dos cálculos renais contendo cálcio.

C. **Efeitos colaterais** (Tabela 22-2)

V. Diuréticos osmóticos (manitol, ureia, isosorbida, glicerina) são substâncias inertes que não sofrem metabolismo e são filtradas livremente no glomérulo. A sua administração causa aumento da osmolalidade* do líquido tubular renal, com resultante diurese osmótica.

- A. O **manitol** é o único diurético osmótico em uso corrente. Estruturalmente, o manitol é um álcool de açúcar de seis carbonos que não sofre metabolismo.
 1. **Farmacocinética e farmacodinâmica.** Após a administração, o manitol é filtrado completamente nos glomérulos, sendo que nada do fármaco filtrado é reabsorvido subsequentemente nos túbulos renais. Por aumentar a osmolalidade do líquido tubular, ele reduz a reabsorção de água e promove sua diurese.
 2. **Uso clínico**
 - a. O manitol é usado primariamente no manejo agudo da PIC elevada e no tratamento do glaucoma. O manitol reduz a

*N. de R.T. Osmolaridade refere-se ao número de miliosmoles por litro de solução enquanto osmolalidade refere-se ao número de miliosmoles por quilo de água. Portanto, osmolaridade se relaciona a volume e osmolalidade a peso.

PIC por meio do aumento da osmolaridade plasmática, que retira água dos tecidos, incluindo o cérebro, junto com um gradiente osmótico. O manitol começa a exercer um efeito dentro de 10 a 15 minutos, com um efeito máximo em 30 a 45 minutos, com uma duração de 6 horas. Uma barreira hematoencefálica (BHE) íntegra é necessária para os efeitos cerebrais do manitol. Se a BHE não estiver intacta, o manitol pode entrar no cérebro, levando líquido com ele e piorando o edema cerebral. Além disso, um aumento de rebote na PIC pode ocorrer após o uso do manitol.

- b. O manitol tem sido usado para prevenir a falência renal perioperatória na necrose tubular aguda (NTA).
- c. O manitol também tem propriedades de remoção de radicais livres, o que pode proteger os rins transplantados após a reperfusão.
- d. Independentemente do seu uso comum durante cirurgia cardíaca e cirurgia vascular de grande porte para proteção renal, o manitol não mostrou prevenir a falência renal aguda perioperatória.

3. Efeitos colaterais

- a. O aumento inicial no volume intravascular associado com a administração de manitol pode ser mal tolerado em pacientes com disfunção ventricular esquerda, levando a edema pulmonar (a furosemida pode ser um fármaco preferido para o tratamento da PIC aumentada em pacientes com disfunção ventricular esquerda).
- b. O uso prolongado de manitol pode causar hipovolemia, distúrbios eletrolíticos, com alcalose hipocalêmica hipoclorêmica e hiperosmolaridade plasmática devido à excreção excessiva de água e sódio.

VI. Diuréticos poupadores de potássio. Os diuréticos poupadores de potássio agem nos ductos coletores e são agrupados em duas categorias: análogos da pteridina (triamtereno, amilorida) e bloqueadores dos receptores da aldosterona (espironolactona, eplerenona).

- A. **Farmacocinética e farmacodinâmica.** A absorção oral da amilorida e do triamtereno é limitada (25 e 50%, respectivamente). A amilorida é mais potente do que o triamtereno e não é metabolizada, mas excretada inalterada pelos rins. O triamtereno é uma pteridina com semelhança estrutural com o ácido fólico.
- B. **Usos clínicos.** Diuréticos poupadores de potássio são usados mais frequentemente em combinação com os diuréticos de alça ou diuréticos tiazídicos para aumentar a diurese e limitar a perda renal de potássio.

- C. **Efeitos colaterais.** Hipercalemia é o principal efeito colateral da terapia com diuréticos poupadores de potássio, especialmente quando combinados com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou com os bloqueadores dos receptores da angiotensina II, ou na presença de AINEs.

VII. Antagonistas da aldosterona. A espironolactona possui uma semelhança estrutural com a aldosterona e resulta em uma diurese que poupa potássio. A eplerenona é um bloqueador seletivo do receptor da aldosterona e tem menos afinidade com receptores de outros mineralocorticoides, sendo menos potente do que a espironolactona.

- A. **Farmacocinética e farmacodinâmica.** A espironolactona e a eplerenona são os únicos diuréticos que não precisam atingir os túbulos renais para exercer seu efeito (eles fornecem bloqueio competitivo dos receptores epiteliais da aldosterona no túbulo distal e nos ductos coletores).
- B. **Usos clínicos**
1. A espironolactona e a eplerenona, geralmente, estão indicadas para o tratamento da hipertensão essencial, em combinação com tiazídicos, particularmente em pacientes com baixa renina (afro-americanos, idosos e diabéticos), ou em pacientes com síndrome metabólica (grupo de fatores de risco que aumenta o risco de doença cardíaca).
 2. A combinação de espironolactona com um tiazídico resulta em melhora da diurese e controle da PA, além da prevenção da hipocalemia e hipomagnesemia induzida pelo tiazídico.
 3. A espironolactona e a eplerenona são usadas no tratamento de pacientes que demonstram “escape da aldosterona”, que resulta de bloqueio incompleto da aldosterona durante terapia anti-hipertensiva com bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- C. **Efeitos colaterais**
1. Hipercalemia, especialmente na presença de função renal comprometida, é o efeito colateral mais grave do tratamento com espironolactona (a combinação de espironolactona com IECA pode exacerbar a hipercalemia nestes pacientes).
 2. A espironolactona pode bloquear os receptores de androgênio e progesterona, levando à ginecomastia e sensibilidade nas mamas.

VIII. Os agonistas dos receptores da dopamina (dopamina, fenoldopam) resultam em natriurese e fluxo sanguíneo renal aumentado por meio de suas ações nos receptores de dopamina-1 (D₁) nos túbulos renais.

A. Farmacocinética e farmacodinâmica

1. A dopamina endógena é sintetizada localmente nas células epiteliais dos túbulos renais e exerce seu efeito diretamente. A ativação dos receptores D_1 nos túbulos proximais renais e na alça de Henle aumenta a formação de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), resultando na inibição da troca de $Na^+ - H^+$ e bomba de $Na^+ - K^+ - ATPase$. Além disso, os receptores D_1 medeiam um aumento no fluxo sanguíneo renal, levando a um pequeno aumento na taxa de filtração glomerular (TFG).
2. Com doses crescentes de dopamina, a ativação simpática começa a predominar (a ativação β resulta em aumento da inotropia, aumento do DC e elevação na PA; e com doses ainda maiores, a ativação α prevalece, levando à vasoconstrição).
3. O fenoldopam é um anti-hipertensivo IV de ação rápida usado no tratamento de curto-prazo de pacientes com hipertensão grave. O fenoldopam é um agonista relativamente seletivo do receptor D_1 com afinidade moderada com os receptores α_2 . Ele não tem efeito nos receptores D_2 , β ou α_1 .

B. Usos clínicos

1. A dopamina é usada para manter o fluxo sanguíneo renal em pacientes em choque cardiogênico com resistência vascular sistêmica (RVS) baixa ou normal. Do mesmo modo, o fenoldopam é usado por suas propriedades de vasodilatação renal e, mesmo em doses mais altas, ele não apresenta atividade simpática; logo, é usado para tratar a hipertensão resistente.
2. Ambas as medicações têm sido usadas em doses muito baixas para fornecer proteção renal em pacientes de alto risco, como após cirurgia cardíaca ou vascular de grande porte, ou após injeção de contraste iodado (estudos randomizados não observaram redução na incidência de insuficiência renal aguda [IRA] perioperatória).

IX. Peptídeo natriurético. O peptídeo natriurético atrial (ANP) e o peptídeo natriurético cerebral são produzidos normalmente nos átrios e nos ventrículos do coração, respectivamente, em resposta ao estiramento da parede do miocárdio. Eles exercem seu efeito diurético nos ductos coletores dos rins.

X. Os antagonistas dos receptores da vasopressina, ou vaptans, inibem competitivamente o receptor V_2 no ducto coletor renal, levando, assim, à redução da reabsorção de água.

XI. Antagonistas da neprilisina. A neprilisina (NEP) é uma metaloproteínase ligada à membrana, encontrada em vários lugares, com maior

concentração nos tecidos cardiovasculares e nos rins. A inibição específica da NEP tem mostrado aumentar os níveis circulantes dos peptídeos natriuréticos, promovendo a natriurese e também reduzindo o remodelamento cardiovascular, que é inerente à insuficiência cardíaca (IC) terminal.

- XII. **Moduladores da aquaporina.** As aquaporinas são canais da membrana, descritos recentemente, que facilitam o movimento da água através das células em resposta ao gradiente osmótico.

Fármacos liporredutores

I. Metabolismo das lipoproteínas. As lipoproteínas são complexos lipoproteicos macromoleculares responsáveis pelo transporte de lipídeos para e dos tecidos periféricos (Tabela 23-1). O metabolismo das lipoproteínas pode ser dividido em vias exógenas e endógenas (Fig. 23-1).

II. Distúrbios dos lipídeos

- A. A hipercolesterolemia familiar se origina a partir de um defeito no gene dos receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R). Os heterozigóticos para este defeito apresentam aterosclerose acelerada e representam cerca de um em cada 500 indivíduos.
- B. A hiperlipidemia também pode se originar de causas secundárias, incluindo obesidade, diabetes, abuso de álcool, hipotireoidismo, excesso de glicocorticoides e disfunção hepática ou renal.
- C. A maioria dos casos de hiperlipidemia em adultos se origina de uma combinação de causas secundárias, predisposição genética e fatores ambientais, incluindo má dieta e ausência de exercício.
- D. Tem sido reconhecido por várias décadas que concentrações plasmáticas aumentadas de colesterol LDL e colesterol total estão associadas com um maior risco de doença cardiovascular. Por outro lado, maiores níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) parecem reduzir o risco de aterosclerose e eventos cardiovasculares devido ao papel importante do HDL na reversão do transporte do colesterol. A segurança e a eficácia dos inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), ou estatinas, têm sido aprovadas (Tabela 23-2).

III. Fármacos para o tratamento da hiperlipidemia (Tabela 23-3)

- A. As **estatinas** são fármacos que agem como inibidores da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a etapa limitadora de velocidade da biossíntese do colesterol, na qual a HMG-CoA é convertida em mevalonato (ver Fig. 23-1). Os fármacos nesta classe (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina

TABELA 23-2**Grupos que se beneficiam da estatina**

1. Evidência clínica de DCVA
2. LDL-C > 190 mg/dL
3. Idade 40-75 anos com diabetes e um LDL-C 70-189 mg/dL
4. Idade 40-75 anos sem diabetes, um LDL-C 70-189 mg/dL e um risco de DCVA estimado em 10 anos de > 7,5% (risco de DCVA em 10 anos com base em equações acumuladas de coorte disponíveis em my.americanheart.org/cvriskcalculator)

DCVA, doença cardiovascular aterosclerótica; LDL-C, colesterol lipoproteína de baixa densidade. Adaptada de Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;63(25, pt B):2889-2934.

1. Farmacocinética

- a. As estatinas são absorvidas de forma variável a partir do trato gastrointestinal (TGI) após ingestão via oral (VO).
- b. A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos que requerem metabolismo para a forma ácido β -hidroxil aberta ser farmacologicamente ativa.
- c. Todas as estatinas são altamente ligadas à proteína, com exceção da pravastatina.

TABELA 23-3**Fármacos para o tratamento da hiperlipidemia**

	LDL	HDL	Triglicerídeos
Alteração dietética	↓ 10-15%	Aumento variável	↓ 10-20%
Estatinas	↓ 20-60%	↑ 10-15%	↓ 10-20%
Resinas dos ácidos biliares	↓ 15-30%	↑ 3-5%	Nenhuma alteração ou discreto aumento
Fibratos	↓ 5-20% ou aumento	↑ 10-35%	↓ 40-50%
Ezetimibe	↓ 18-22%	↑ 1-3%	↓ 8-12%
Niacina	↓ 15-30%	↑ 20-30%	↓ 20-50%

LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade.

- d. Exceto pela pravastatina, todas as estatinas sofrem extenso metabolismo pelas enzimas P450 hepáticas.
- 2. **Efeitos colaterais.** As estatinas geralmente são bem toleradas, com as queixas mais comuns sendo desconforto gastrointestinal, fadiga e cefaleia.
 - a. **Efeitos adversos relacionados aos músculos.** Os efeitos adversos colaterais mais comuns das estatinas são relacionados aos músculos esqueléticos (podem variar em gravidade, desde simples mialgias até miosite, com discreta elevação na creatinocinase (CK), até rabdomiólise com risco de morte) (Tabela 23-4). Miopatia parece ser mais frequente em pacientes tratados com sinvastatina e lovastatina. Os fármacos mais provavelmente administrados durante anestesia, incluindo succinilcolina, não mostraram aumentar a incidência de miopatia induzida pela estatina.
 - b. **Disfunção hepática.** Aumentos persistentes nas concentrações plasmáticas de aminotransferase ocorrem em 0,5 a 2% dos pacientes tratados e são dose-dependentes.
- B. As **resinas dos ácidos biliares** são eficazes para o tratamento dos distúrbios dos lipídeos, nos quais a anormalidade primária é um aumento na concentração plasmática do LDL-colesterol com um nível normal ou quase normal de triglicerídeos. Os fármacos nesta classe têm um baixo potencial de toxicidade e são bem tolerados.
 - 1. **Efeitos colaterais**
 - a. Palatabilidade e constipação são queixas comuns em pacientes tratados com colestiramina.
 - b. Como a colestiramina é uma forma cloretada de uma resina de troca iônica, pode ocorrer acidose hiperclorêmica, especialmente em pacientes mais jovens e menores, nos quais a dose relativa é maior.

TABELA 23-4**Fatores de risco para miotoxicidade pelas estatinas**

- 1. Idade > 80 anos
- 2. Sexo feminino
- 3. Ascendência asiática
- 4. Insuficiência renal/hepática
- 5. Uso excessivo de álcool
- 6. História prévia de doença muscular
- 7. Hipotireoidismo mal controlado

- c. A absorção de vitaminas lipossolúveis, bem como de outros agentes farmacológicos, pode ser comprometida.
- C. A **niacina** (ácido nicotínico) é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B que inibe a síntese das lipoproteínas de muito baixa densidade no fígado por um mecanismo desconhecido. Além disso, a niacina inibe a liberação de ácidos graxos livres (AGL) pelo tecido adiposo e aumenta a atividade da lipase lipoproteica (LPL). O resultado desses efeitos é uma redução de 15 a 30%, relacionada à dose na concentração plasmática de LDL-colesterol, de 20 a 50% nos triglicerídeos, e um aumento de 20 a 30% no HDL.
 - 1. **Farmacocinética.** A niacina é prontamente absorvida a partir do TGI e sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem.
 - 2. **Efeitos colaterais.** A niacina, ao contrário das resinas e das estatinas, tem muitos efeitos colaterais, os quais podem limitar sua utilidade.
 - a. O efeito colateral mais comum é o intenso rubor cutâneo induzido por prostaglandinas, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes.
 - b. Disfunção hepática, que se manifesta como aumento da atividade plasmática das transaminases e icterícia colestática, pode estar associada com grandes doses de niacina (não recomendada para administração a pacientes com doença hepática).
 - c. Hiperglicemia com tolerância anormal à glicose pode ocorrer em pacientes não diabéticos tratados com niacina.
 - d. A niacina pode exagerar a hipotensão ortostática associada com fármacos anti-hipertensivos e a miopatia associada com as estatinas.
- D. Os **fibratos** são derivados do ácido fibríco e são os fármacos mais eficazes para a redução da concentração plasmática de triglicerídeos. No período pós-operatório, o tratamento com fibratos é reiniciado quando o paciente está bem hidratado e capaz de ingerir medicações orais. Os fibratos produzem uma redução dose-dependente de 40 a 50% nos triglicerídeos plasmáticos e um aumento de 10 a 35% na concentração de HDL, ao passo que o efeito nas concentrações de LDL é variável. O aumento na atividade da LPL induzido pelo fármaco é o mecanismo mais provável para os efeitos de redução dos triglicerídeos deste fármaco.
 - 1. **Farmacocinética**
 - a. O gemfibrozil é bem absorvido a partir do TGI após a administração oral.
 - b. O fenofibrato é um pró-fármaco que é hidrolisado por esterases no metabólito ativo, ácido fenofibríco. A concen-

tração plasmática aumentada das transaminases hepáticas é mais provável de ocorrer com o fenofibrato do que com outros fibratos.

2. Efeitos colaterais

- a. Os efeitos colaterais mais comuns dos fibratos são sintomas gastrintestinais (dor abdominal, náusea) e cefaleia.
 - b. O gemfibrozil aumenta o conteúdo de colesterol da bile (litogenicidade) e pode aumentar a formação de cálculos biliares.
 - c. A incidência de miopatia dos músculos esqueléticos e o risco de rabdomiólise estão aumentados quando esse fármaco é administrado em combinação com as estatinas, especialmente a lovastatina.
 - d. O efeito anticoagulante da varfarina é potencializado pelo gemfibrozil, presumivelmente refletindo o seu deslocamento dos locais de ligação na albumina.
 - e. Um leve aumento nas transaminases plasmáticas pode ocorrer em pacientes tratados. Considerando a dependência da excreção renal para eliminação e aumentos ocasionais nos testes de função hepática, pode ser prudente evitar a administração desse fármaco a pacientes com doença renal ou hepática pré-existent.
- E. O **ezetimibe** age como um inibidor seletivo da absorção do colesterol, que leva a uma hiper-regulação secundária do LDL-R.
- F. **Ácidos graxos ômega-3 (óleo de peixe)**. O efeito primário desse ácido graxo é a redução das concentrações plasmáticas dos triglicéridos. Suplementos de óleo de peixe não são considerados fármacos e, portanto, não são regulados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA). A segurança no longo prazo do uso de cápsulas de óleo de peixe é desconhecida e não há evidência de que elas previnam doença cardíaca.

Troca gasosa

I. Introdução. Durante a cirurgia, um fisiologista respiratório experiente e a compreensão da fisiologia e da farmacologia pertinentes ao sistema respiratório são fundamentais para a conduta anestésica.

II. Anatomia funcional

A. Anatomia da via aérea e fluxo gasoso

1. Orofaringe e nasofaringe

- a. As via aéreas que se estendem desde as narinas e os lábios, através da nasofaringe e da orofaringe, e através da laringe até a cartilagem cricoide, compõem a via aérea funcional superior. A via aérea superior tem várias funções: aquecimento e umidificação do ar durante sua passagem, filtração de partículas em suspensão e prevenção da aspiração.
- b. A mucosa da via aérea superior é altamente vascularizada e bem inervada (devendo ser examinada durante a intubação nasofaríngea com tubo endotraqueal (TET), sondas nasogástricas ou sondas alimentares, ou durante o uso de broncoscópios de fibra óptica).
- c. O comprimento da faringe é de 12 a 15 cm, sendo dividida em nasofaringe, orofaringe e laringofaringe (situada posteriormente à laringe). A posição supina, o sono e a anestesia geral podem promover a obstrução da orofaringe pela língua, palato mole e musculatura faríngea quando seu tônus diminui.

2. Laringe

- a. A laringe é uma estrutura complexa situada anteriormente às vértebras cervicais 4 a 6 e consiste em diversos músculos, seus ligamentos e estruturas cartilaginosas associadas (Fig. 24-1).

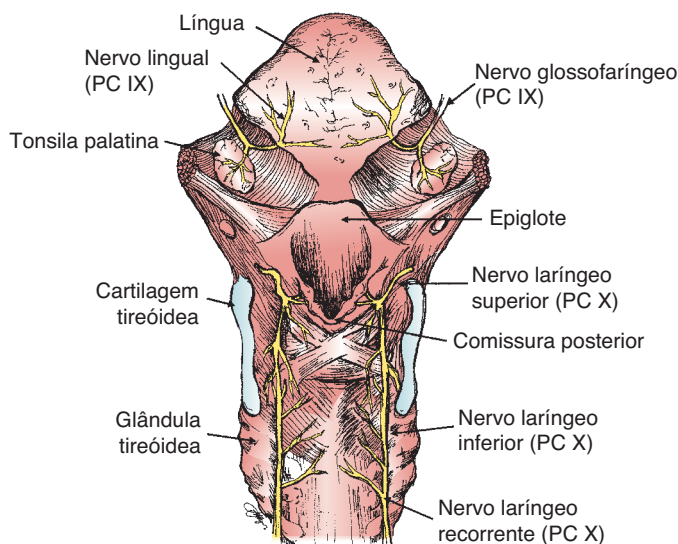


FIGURA 24-1 Diagrama da laringe da base da língua até abaixo da cartilagem tireóideia, observada a partir de sua região posterior. Note a relação entre os nervos laringeo superior, laringeo inferior e laringeo recorrente e a região posterior da laringe, da tireoide e da traqueia. Cirurgias da traqueia e da tireoide representam um risco para esses nervos. (De Jaeger JM. Blank RS. Essential anatomy and physiology of the respiratory system and pulmonary circulation. In: Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer; 2011:51-69, com permissão.)

- b. A laringe serve como órgão de fonação, desempenhando um papel importante na tosse e na proteção da via aérea contra a aspiração.
 - c. As duas cordas vocais estão fixadas posteriormente ao processo vocal de cada aritenoide e se encontram anteriormente na junção do ligamento anterior da porção anterior da cartilagem tireóideia. A abertura triangular formada pelos ligamentos vocais é a glote, com seu ápice situado anteriormente (Fig. 24-2).
- B. Inervação faríngea.** A inervação da faringe é suprida pelos ramos sensoriais e motores do nervo glossofaringeo (PC IX) e do nervo vago (PC X) (ramo externo e interno dos nervos laringeos superiores, nervos laringeos recorrentes).

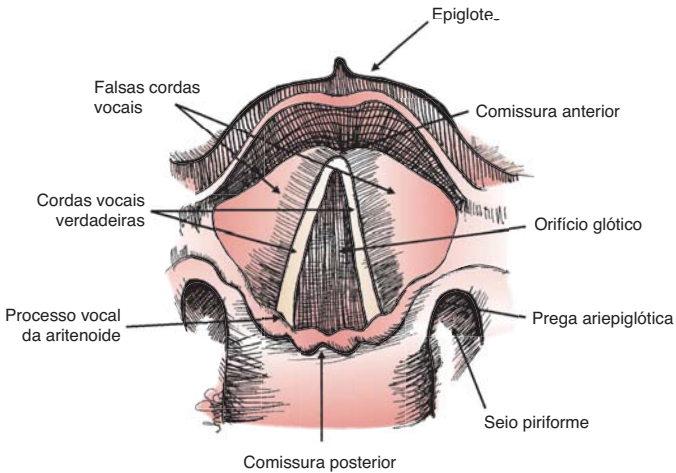


FIGURA 24-2 Diagrama da glote observada de cima através de um laringoscópio ou broncoscópio de fibra óptica. Note o introito da glote em formato triangular, com sua região mais estreita junto à comissura anterior. A passagem de broncoscópios, tubos endotraqueais e, especialmente, tubos de duplo lúmen deve ser direcionada posteriormente, onde as cordas vocais se encontram afastadas ao máximo. Observe que o processo vocal da cartilagem aritenóide se move em um pequeno ponto e pode sofrer trauma e ser deslocada durante um manejo intempestivo. (De Jaeger JM, Blank RS. *Essential anatomy and physiology of the respiratory system and pulmonary circulation*. In: Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer; 2011:51-69, com permissão.)

C. Estrutura traqueal e brônquica

1. A traqueia se origina na cartilagem cricóideia (ao nível da vértebra C6) e se estende por aproximadamente 10 a 12 cm (mulheres) e 12 a 14 cm (homens) para terminar em uma bifurcação (carina) ao nível vertebral T4/5 (segundo espaço intercostal, o ângulo de Louis) (Fig. 24-3).
2. O brônquio principal direito é mais largo (16 *versus* 13 mm), mais curto (1,5 a 2,5 *versus* 4,5 a 5 cm) e mais vertical do que o esquerdo (Fig. 24-4).

D. **Vias aéreas respiratórias e alvéolos.** As vias respiratórias continuam se dividindo em condutos de diâmetros cada vez menores até chegarem os bronquíolos com diâmetros inferiores a 0,8 mm. As defesas imunológicas do pulmão são extremamente importantes em

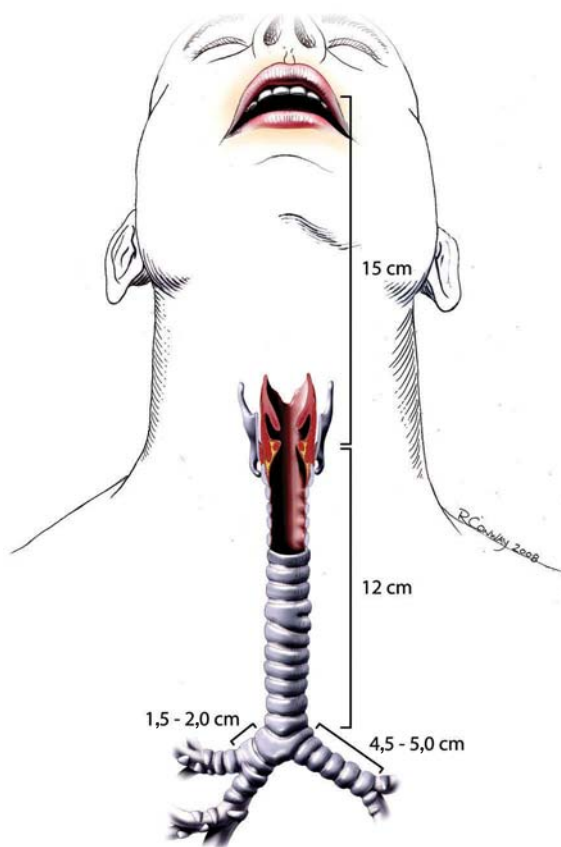


FIGURA 24-3 O comprimento médio dos incisivos até as cordas vocais é de aproximadamente 15 cm, e a distância entre as cordas vocais até a carina traqueal é de 12 cm. A distância média da carina traqueal até a saída do brônquio superior direito é de 2,0 cm em homens e 1,5 cm em mulheres. A distância da carina traqueal até a saída do lobo superior esquerdo e do lobo inferior esquerdo é de aproximadamente 5,0 cm em homem e 4,5 cm em mulheres. Essas distâncias anatômicas se aplicam a indivíduos com uma altura de 1,70 m. (De Campos J. Lung isolation in patients with difficult airways. In: Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer;2011:247-258, com permissão.)

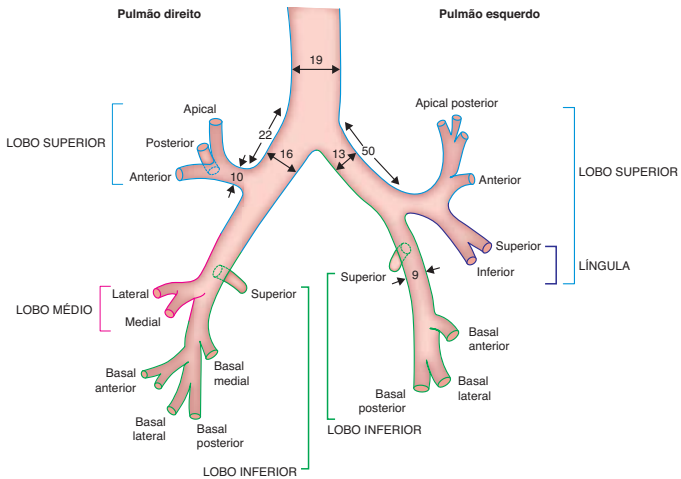


FIGURA 24-4 Diagrama da traqueia, do brônquio lobar e segmentar, mostrando comprimentos e diâmetros médios para um paciente com uma altura de 1,70 m. Os comprimentos e diâmetros dos brônquios apresentam uma considerável variação individual.

decorrência da exposição direta desse órgão ao ambiente externo através das vias aéreas. Respostas inflamatórias excessivas e a atividade dessas células, bem como de outras, podem ser danosas para o pulmão: a síndrome do estresse respiratório agudo (ou síndrome da angústia respiratória aguda [SARA]) e o enfisema são exemplos disso.

III. Circulação pulmonar

- O fluxo sanguíneo através da circulação pulmonar normalmente é igual ao fluxo sanguíneo na circulação sistêmica (a grande exceção é o desvio intracardíaco quando ele excede a circulação sistêmica).
- As pressões na circulação pulmonar normalmente são mais baixas do que na circulação sistêmica, porque a resistência vascular pulmonar (RVP) é mais baixa do que a resistência vascular sistêmica (RVS) (aproximadamente um sexto da resistência sistêmica).
- Apenas um terço da circulação brônquica retorna ao sistema venoso sistêmico; o remanescente drena para dentro das veias pulmonares, e isso constitui a maior parte do *shunt* venoarterial extrapulmonar normal. Esse *shunt* brônquico é inferior a 1% do débito cardíaco (DC) em indivíduos saudáveis, mas pode aumentar para 10%

na bronquiectasia, no enfisema e em algumas condições cardíacas congênitas.

IV. O tórax e os músculos respiratórios. O tórax ósseo é composto de 12 costelas, o esterno anteriormente e a coluna vertebral torácica posteriormente. A terminação caudal do tórax é formada pelo diafragma, e a terminação cranial é o revestimento torácico, dentro do anel formado pelas primeiras costelas, contendo a traqueia, o esôfago e o suprimento neurovascular da cabeça e membros superiores. O movimento de ar para dentro e para fora dos pulmões ocorre como resultado de mudanças na pressão intratorácica criadas por alterações rítmicas no volume torácico. A expansão da cavidade torácica ocorre quando três grupos musculares respiratórios (diafragma, intercostal e acessório) trabalham em conjunto.

A. Inspiração

1. A característica especial do diafragma é que suas fibras musculares se irradiam de uma estrutura tendinosa central para se inserirem perifericamente na região ventrolateral das três primeiras vértebras lombares, os ligamentos arqueados aponeuróticos, o processo xifoide e as margens superiores das seis costelas inferiores.
2. A contração do diafragma provoca um grande deslocamento caudal do tendão central, resultando em uma expansão longitudinal da cavidade torácica.
3. A queda da pressão pleural e a expansão pulmonar acompanhante produzem um aumento da pressão abdominal e um movimento para fora da parede abdominal. As posições supina e Trendelenburg ou retratores cirúrgicos podem interferir significativamente com esse movimento abdominal, em especial em obesos mórbidos, que necessitam de ventilação controlada sob anestesia.

B. A expiração é um processo passivo na respiração tranquila e, em grande parte, é a resposta ao relaxamento dos músculos inspiratórios e o equilíbrio de forças geradas pelo recolhimento elástico dos pulmões e da parede torácica.

1. Quando são necessários altos níveis de ventilação, como durante o exercício, ou quando a resistência da via aérea aumenta (como nas exacerbações da asma ou da doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]), a fase expiratória torna-se um processo ativo com contração vigorosa do reto abdominal, do transverso abdominal e dos músculos oblíquos internos e externos.
2. A inervação da musculatura abdominal é feita pelos nervos torácicos 7 a 12 e pelo primeiro nervo lombar.

- V. **Função respiratória mecânica.** A base da função respiratória mecânica do sistema respiratório é a interação de duas forças opostas: a parede torácica, que em repouso tenta se expandir, e os pulmões, que em repouso tentam se contrair. Os pulmões e a parede torácica movem-se em conjunto como uma unidade (o que é possibilitado pela cavidade torácica fechada, estanque ao ar, onde a superfície externa dos pulmões e sua pleura visceral estão intimamente próximas da pleura parietal, cobrindo a superfície interna da parede torácica e as estruturas mediastinais). O volume de gás contido nos pulmões nesse ponto de repouso é denominado *capacidade residual funcional* (CRF). Para um adulto jovem do sexo masculino, a capacidade pulmonar total (CPT)

TABELA 24-1**Volumes e capacidades pulmonares**

Volumes pulmonares	Definição
Volume corrente (V_C)	Volume de ar inspirado e expirado durante um ciclo respiratório relaxado
Volume residual (VR)	Volume remanescente no pulmão após um esforço expiratório máximo
Volume de reserva expiratória (VRE)	O volume de ar que pode ser exalado forçosamente entre o volume expiratório residual e o VR
Volume de reserva inspiratória (VRI)	O volume de ar que pode ser inspirado com esforço máximo acima da posição expiratória terminal residual normal de um V_C
Volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1)	O volume de ar que pode ser exalado em 1 segundo com esforço máximo a partir do ponto de inspiração máxima
Capacidades pulmonares	
Capacidade vital (CV)	A quantidade de ar que pode ser exalada a partir do ponto de inspiração máxima ($VRI+VRE$)
Capacidade vital forçada (CVF)	O volume de ar que pode ser exalado com esforço respiratório máximo a partir de CPT
Capacidade pulmonar total (CPT)	Quantidade total de ar nos pulmões após inspiração máxima ($VRI+VRE+VR$)
Capacidade residual funcional (CRF)	Quantidade de ar no pulmão no final de uma exalação calma ($VRE+VR$)

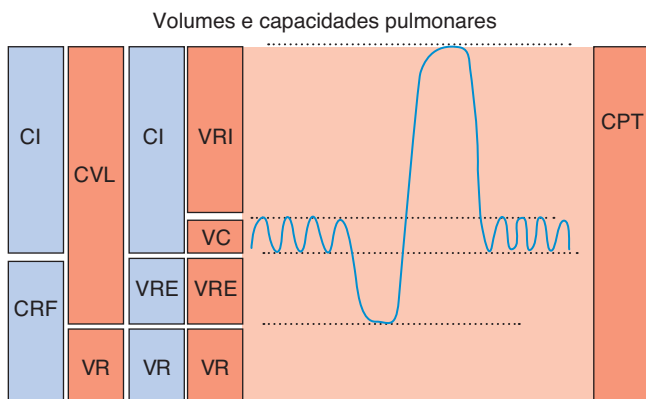


FIGURA 24-5 A prova de função pulmonar completa fornece dados sobre os volumes e as capacidades pulmonares para diferenciação entre doenças pulmonares obstrutivas. CI, capacidade inspiratória; VR, volume residual; CVL, capacidade vital lenta; VRE, volume de reserva expiratória; VC, volume corrente; VRI, volume de reserva inspiratória; CPT, capacidade pulmonar total. Capacidade residual funcional (CRF) = VRE + VR. A determinação do volume de fechamento e a capacidade de fechamento requerem técnicas de *washout* de gases insolúveis e não está incluída no teste de função pulmonar de rotina. No entanto, uma avaliação da relação variável entre a capacidade de fechamento e CRF e os efeitos da anestesia sobre a CRF é essencial para que o anestesista entenda as trocas gasosas que ocorrem durante a anestesia. (De Slinger P, Darling G. Preanesthetic assessment for thoracic surgery. In: Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY:Springer; 2011:11-34, com permissão.)

será de aproximadamente 6 a 6,5 L, e a CRF será de 2,5 a 3 L. O oxigênio contido na CRF (500 a 600 mL) é a única reserva de oxigênio no corpo. Condições patológicas, como a introdução de ar ou sangue no espaço intrapleural (pneumotórax, empiema, derrame pleural, fistula broncopleural), pode interromper rapidamente essa interação pulmão-parede torácica, levando a um comprometimento da função respiratória e interferindo também na função cardiovascular.

A. Volumes pulmonares e espirometria

1. Por convenção, as subdivisões estática e dinâmica do gás contido no interior do pulmão recebem a denominação comum de volumes e capacidades (Tab. 24-1) (Fig. 24-5).
2. Os volumes são mais comumente medidos por meio de espirometria (Figs. 24-6 e 24-7), e as capacidades são, então, calculadas como a soma de volumes específicos.



FIGURA 24-6 Um exemplo de um espirômetro manual portátil que pode ser facilmente usado na avaliação clínica pré-operatória ou à beira do leito para medir a maioria dos volumes e capacidades pulmonares clinicamente importantes. (De Slinger P, Darling G. Preanesthetic assessment for thoracic surgery. In: Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer;2011:11-34, com permissão.)

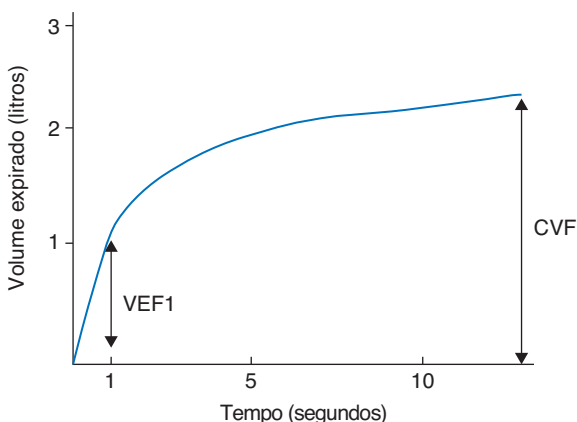


FIGURA 24-7 Um espirograma simples. O volume expirado é avaliado em relação ao tempo. O volume total exalado durante uma expiração forçada da capacidade pulmonar total é a capacidade vital forçada (CVF). A fração da CVF exalada no primeiro segundo é o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1). Esses valores são comparados com os dados normais para a idade, sexo e peso e recebem uma porcentagem do valor previsto (por exemplo, VEF_1 , %). (De Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer; 2011:11-34, com permissão.)

3. A prova de função pulmonar completa em um laboratório geralmente fornece as relações de volume, de fluxo, de resistência pulmonar e de capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO, do inglês *lung diffusion capacity for carbon monoxide*).

B. Capacidade e volume de fechamento

1. A chave para compreender as alterações complexas que se desenvolvem no sistema respiratório durante a anestesia é observar a relação entre a CRF e a capacidade de fechamento (CF). A CF é a soma do volume de fechamento (VF) e da RV.
2. Volume de fechamento é o volume pulmonar abaixo do qual as pequenas vias aéreas começam a fechar (ou, pelo menos, deixam de contribuir com o gás expiratório) durante a expiração.
3. Quando uma unidade alveolar cai abaixo da sua CF, mesmo durante um curto período durante um ciclo respiratório, a concentração de oxigênio (pressão parcial arterial de oxigênio [PaO_2]), naquela unidade cai ligeiramente. Isso resulta em au-

mento da mistura venoarterial (*shunt*) e diminuição da PaO_2 observada nos idosos e durante a anestesia geral.

- a. Quando uma região pulmonar é mantida abaixo de sua CF, a perda no volume eventualmente levará à atelectasia quando o gás aprisionado nos alvéolos é reabsorvido.
 - b. Uma meta importante no período perioperatório é restaurar o equilíbrio entre a CRF e a CF. Como a CF não pode ser mudada, isso envolve melhorar a CRF por meio de diversas técnicas para melhorar a vantagem mecânica da parede torácica (reversão adequada dos bloqueadores neuromusculares, posicionamento vertical, anestesia regional e possivelmente o uso de pressão positiva ao final da expiração [PEEP] ou pressão positiva contínua na via aérea [CPAP, do inglês *continuous positive airway pressure*]).
 - c. Quando uma pressão positiva é aplicada durante a expiração à via aérea de um paciente que está recebendo ventilação com pressão positiva (VPP), essa pressão da via aérea é denominada **PEEP**. Quando um paciente respira espontaneamente, uma pressão aplicada à via aérea é denominada **CPAP**.
- C. **Complacência** é a alteração do volume pulmonar para uma determinada alteração na pressão da via aérea. Complacência é o inverso de “elastância”. A monitorização de mudanças na complacência respiratória é extremamente importante em pacientes ventilados como um aviso precoce de mudanças no complexo da parede torácica–parede abdominal capaz de afetar negativamente a troca gasosa.
- D. A **resistência** no sistema respiratório é importante, porque, no período perioperatório, complicações, como broncoespasmo ou secreção em um TET, ou uma obstrução parcial do circuito, se apresentarão primariamente como um aumento da resistência.
- E. O termo **trabalho respiratório** é comumente usado para designar o gasto energético continuado do sistema respiratório. Durante a respiração calma e normal, a expiração é passiva e não requer trabalho.
1. A necessidade de oxigênio (O_2) para o trabalho respiratório é inferior a 2% do consumo de oxigênio basal normal (3 a 4 mL/kg/minuto).
 2. Em pacientes com DPOC em decorrência da ineficácia mecânica do sistema respiratório, um aumento da ventilação-minuto para 20 L por minuto pode aumentar o consumo de O_2 dos músculos respiratórios para níveis de 200 mL por minuto.
- F. A **fadiga respiratória** pode ocorrer em qualquer ponto do sistema nervoso central (SNC) até os músculos respiratórios (o diafragma é, possivelmente, o músculo esquelético mais resistente à fadiga e pode manter cargas resistivas de até 40% da capacidade máxima por tempo indefinido).

1. Como o suprimento de O_2 para o diafragma é alto em proporção à sua massa, ele é suscetível à hipóxia, que pode ser decorrente da diminuição do teor de O_2 do sangue arterial ou decorrente da diminuição do DC.
2. O diafragma pode se recuperar com uma ventilação mecânica (VM) por um curto período, mas existem evidências histológicas de que uma atrofia de fibras musculares pode ser observada após 18 horas em VM, sendo que evidências clínicas de fraqueza são observadas em alguns dias.

VI. Distribuição da ventilação

- A. A **circulação pulmonar** é composta pela circulação pulmonar a partir da artéria pulmonar principal e pela circulação brônquica menor originária da aorta. A circulação pulmonar predomina, em volume, e serve para liberar o sangue venoso misto para os capilares alveolares, para facilitar a troca gasosa e atuar como um grande reservatório de baixa resistência para todo DC proveniente do ventrículo direito (VD). A circulação brônquica serve para fornecer o suporte nutricional das vias aéreas e seus vasos sanguíneos pulmonares associados.
- B. **Hemodinâmica pulmonar**
 1. Embora receba toda a ejeção cardíaca do VD, a vasculatura pulmonar mantém uma pressão pulmonar relativamente baixa. A pressão média da artéria pulmonar (P_{PA}) de um adulto normal é de 9 a 16 mmHg, com uma P_{PA} sistólica de 18 a 25 mmHg.
 2. A resistência vascular pulmonar pode se alterar em virtude de numerosos fatores (hipóxia, acidose, estenose ou regurgitação de valva mitral, insuficiência ventricular esquerda, hipertensão pulmonar primária ou embolia pulmonar [EP]).
- C. **Distribuição da perfusão.** Existe um gradiente de distribuição de perfusão do pulmão similar, mas não idêntico, ao gradiente de distribuição da ventilação, com aumento da perfusão em regiões centrais e inferiores, em comparação com as regiões superiores (Fig. 24-8). A gravidade, a postura e a pressão alveolar também apresentaram efeitos sobre a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar.
- D. **Equiparação da ventilação e da perfusão**
 1. Dentro de certos limites, o pulmão tenta equiparar a ventilação à perfusão (nunca de modo ideal, porque os gradientes de ventilação e perfusão (V/Q) não são idênticos) (Fig. 24-9).
 2. Essa equiparação é mais estreita durante a ventilação espontânea do que durante a VPP. Na VPP, os efeitos da pressão alveolar estão aumentados e a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar torna-se menos homogênea (conceito de zonas de perfusão do pulmão) (Fig. 24-10 A, B).

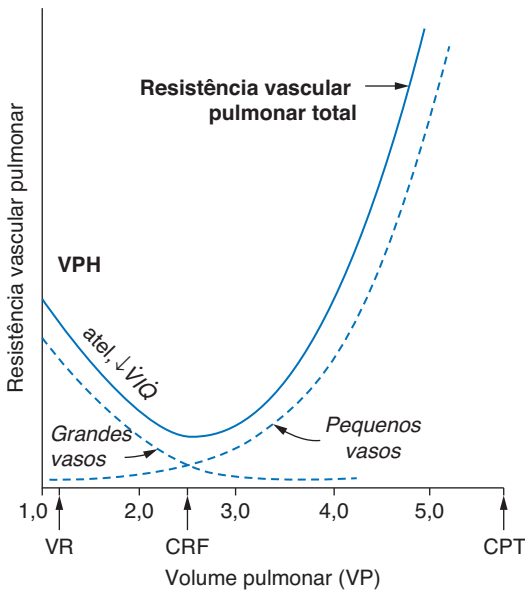


FIGURA 24-8 A relação entre a resistência vascular pulmonar e o volume pulmonar. A resistência vascular pulmonar é mais baixa na capacidade residual funcional (CRF) e aumenta quando o volume pulmonar diminui em direção ao volume residual (VR), principalmente devido ao aumento da resistência de grandes vasos pulmonares. A resistência vascular pulmonar também aumenta à medida que o volume pulmonar aumenta acima da CRF em direção à capacidade pulmonar total (CPT) em decorrência de aumento na resistência de pequenos vasos pulmonares interalveolares.

E. Espaço morto

1. Qualquer porção de uma respiração inspirada que não entre em unidades pulmonares de troca gasosa é denominada espaço morto. A ventilação-minuto é a soma da ventilação alveolar (V_A) e a ventilação em espaço morto (V_M).
2. A ventilação em espaço morto pode ser subdividida em espaço morto fisiológico e espaço morto do aparelho (circuito respiratório). A ventilação em espaço morto fisiológica é subdividida em espaço morto na via aérea e espaço morto alveolar (Fig. 24-11).
3. O espaço morto da via aérea é relativamente constante, mas varia diretamente com o volume pulmonar, e a broncodilatação aumenta o espaço morto na via aérea. O espaço morto na

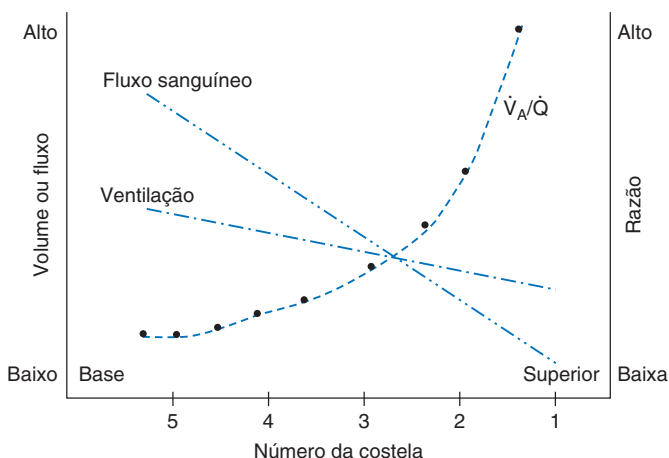


TABELA 24-9 Distribuição do fluxo sanguíneo (perfusão) e ventilação alveolar e a taxa de ventilação-para-perfusão (\dot{V}_A/Q) como uma função da distância que vai da base do pulmão (para a esquerda na figura) até o ápice (para a direita). Na posição vertical, a ventilação, bem como o fluxo sanguíneo são maiores na base do pulmão do que no ápice. Contudo, o gradiente é mais íngreme para o fluxo sanguíneo do que para a ventilação. Assim, a relação \dot{V}_A/Q é maior no ápice do que nas regiões pulmonares média ou dependente. (Reproduzida com permissão de Slinger P. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY:Springer; 2011.)

via aérea é reduzido pela intubação endotraqueal. Para a maioria dos aparelhos anestésicos funcionantes, o espaço morto de equipamento não tem relevância clínica.

4. Um indivíduo sadio, respirando espontaneamente, não apresentará espaço morto alveolar.
 - a. O volume corrente (V_C) normalmente resultará em uma razão espaço morto/ V_C de aproximadamente 0,3, inteiramente decorrente do espaço morto de via aérea.
 - b. O espaço morto alveolar, no entanto, torna-se clinicamente importante durante a VPP e em qualquer condição hemodinamicamente alterada. A redução do DC, a EP e as alterações posturais exercerão efeitos clinicamente importantes sobre o espaço morto alveolar.
- F. Um **shunt** ou mistura venosa é a porção de sangue venoso que volta para o coração e que passa para a circulação arterial sem ter sido exposta a unidades pulmonares normalmente ventiladas.

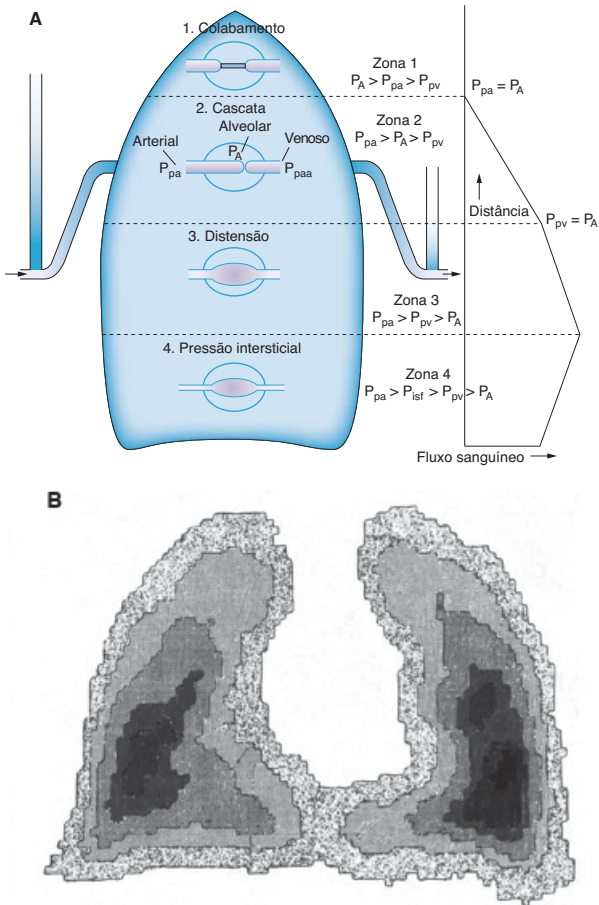


FIGURA 24-10 A distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar na posição vertical. **A.** Fluxo sanguíneo pulmonar afetado pela gravidade e pela pressão alveolar. A descrição clássica baseada no trabalho de West divide o fluxo sanguíneo pulmonar em quatro zonas. P_A , pressão alveolar; P_{pa} , pressão arteriolar pulmonar; P_{pv} , pressão venosa pulmonar; P_{isf} , pressão intersticial pulmonar. **B.** Investigações subsequentes com exames de radioisótopos mostraram que o fluxo sanguíneo realmente é distribuído mais em um padrão central para periférico. (Reproduzida, com permissão, de Slinger P. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer; 2011.)

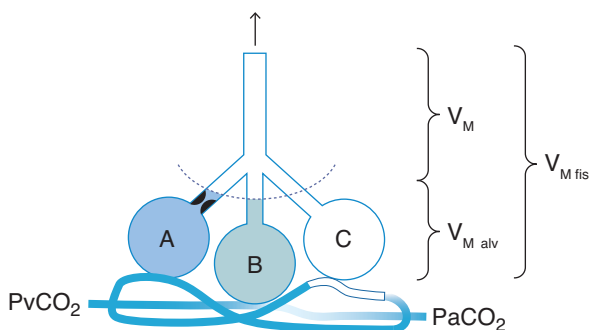


FIGURA 24-11 Um modelo simplificado de três compartimentos do pulmão no qual *A* representa o *shunt*; *B* uma unidade ideal de gás e *C* o espaço morto alveolar ($V_{M\text{alv}}$). O espaço alveolar morto fisiológico ($V_{M\text{fis}}$) está cheio de ar contendo CO_2 , representado como a *área branca*. $V_{M\text{fis}}$ é a soma do espaço morto da via aérea (V_M) e $V_{M\text{alv}}$. A interface via aérea-alveolar é representada pela *linha pontilhada*. (Reproduzida, com permissão, de Tusman G, Sipmann S, Bohm SH. Rationale of dead space measurement by volumetric capnography. *Anesth Analg*. 2012;114:866-874.)

1. Um *shunt* pode ser extrapulmonar (o sangue não passa pelos pulmões, veias de Tebésio e circulação brônquica; < 1% da circulação pulmonar total) ou pulmonar (o sangue venoso passa através de regiões pulmonares sem V_A ou com V_A diminuída) (ver Fig. 24-11).
 2. O *shunt* e o V_M são os extremos da continuidade ventilatória e equiparação da perfusão (Fig. 24-12). O *shunt* é a causa mais comum de hipoxemia durante a anestesia (Figura 24-13).
- G. A **diferença de oxigenação alveolar-arterial ($A-aD_{O_2}$)** pode ser usada como um monitor grosseiro do *shunt* (proporcional ao *shunt*, mas o gradiente absoluto aumenta quando a fração inspirada de oxigênio $[\text{FiO}_2]$ aumenta). Quando a FiO_2 e a PVO_2 (DC e temperatura) permanecem relativamente constantes, a tendência de $A-aD_{O_2}$ é ser um monitor razoavelmente confiável das mudanças no *shunt*.
- H. **A equiparação de ventilação e perfusão**
1. Em decorrência dos efeitos combinados da arquitetura do parênquima pulmonar, da vascularização e da gravidade, existe equilíbrio da V/Q no pulmão.
 2. Os valores de repouso típicos para um adulto são 4 a 5 litros por minuto para a V_A e DC, para uma razão V/Q de 0,8 (ver Fig. 24-11).

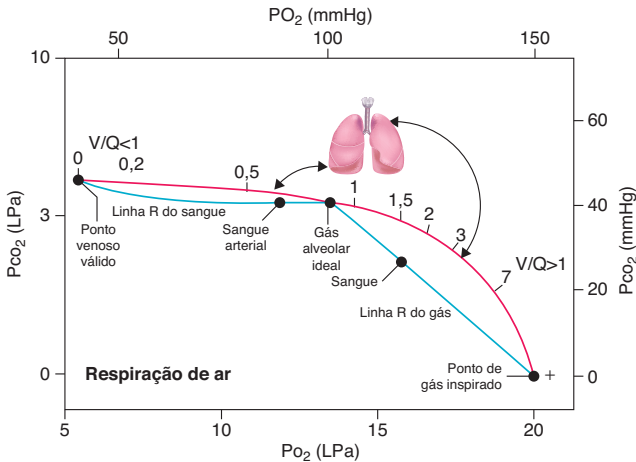


FIGURA 24-12 A linha rosa indica todos os valores possíveis de O_2 alveolar (PAO_2), e CO_2 ($PACO_2$) com razões de ventilação perfusão (V/Q) variando de zero (para a esquerda, base do pulmão) ao infinito (para a direita, ápice do pulmão) para um indivíduo respirando ar ambiente. O gás misto expirado é uma mistura de gás alveolar ideal e espaço morto. O sangue arterial é uma mistura de sangue com as mesmas tensões gasosas que o gás alveolar e *shunt* (sangue venoso misto). R, taxa de troca respiratória.

3. A ventilação com pressão positiva (VPP), DC diminuído e atelectasias interferem no equilíbrio normal V/Q .

I. A **vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH)** é um reflexo exclusivo para tentar minimizar essas perturbações do equilíbrio V/Q (as arteríolas pulmonares respondem à hipoxemia regional com constrição). As arteríolas em praticamente todos os demais tecidos do corpo apresentam vasodilatação em resposta à hipoxemia.

1. Esse reflexo tende a redirecionar o fluxo sanguíneo de regiões pulmonares pouco ventiladas ou não ventiladas para regiões com melhor ventilação.

2. O estímulo primário para VPH é a hipóxia alveolar (Fig. 24-14).

VII. Transporte de oxigênio. O oxigênio se difunde para dentro do plasma do sangue capilar pulmonar, impulsionado por seu gradiente de concentração alveolar. Esse oxigênio é então captado pelas moléculas de hemoglobina (Hb) parcialmente dessaturadas do sangue venoso misto para formar a oxi-hemoglobina. Em decorrência da alta afinidade da Hb para o oxigênio, uma grande porcentagem (normalmente

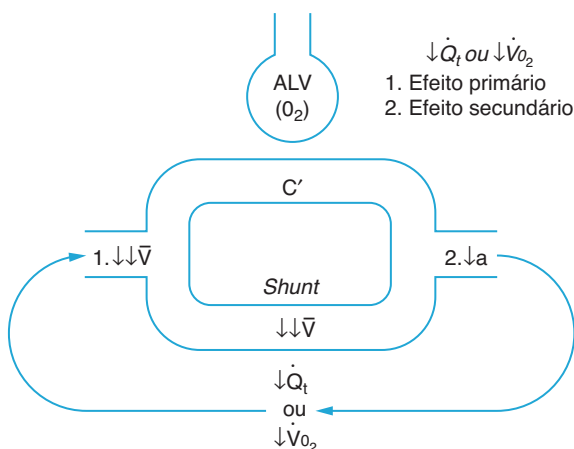


FIGURA 24-13 Um diagrama simplificado dos efeitos de uma redução da saturação venosa mista de oxigênio (v) sobre a oxigenação arterial (a). Sangue venoso misto passa através de regiões pulmonares ventiladas (ALV), onde é oxigenado nos capilares pulmonares (c) ou através de regiões pulmonares não ventiladas (*shunt*). Uma diminuição do oxigênio venoso misto decorrente de uma redução do débito cardíaco (Q_t) ou um aumento do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) passará através do *shunt* pulmonar e resulta em uma queda na oxigenação arterial. (De Nunn's *Applied Respiratory Physiology*. 7th ed. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone Elsevier; 2010, com permissão.)

> 98%) do oxigênio total no sangue arterial é transportada dentro das hemácias como oxi-hemoglobina.

- A. Menos de 2% circula como oxigênio dissolvido (a tensão do oxigênio dissolvido no plasma [pressão parcial alveolar de oxigênio { PAO_2 }], que é medida em uma amostra de gás sanguíneo arterial [ou venoso P_{vO_2}]).
 1. A quantidade de oxigênio dissolvido no sangue é diretamente proporcional à sua pressão parcial.
 - a. Para cada mmHg de pressão de oxigênio (PO_2), existem 0,003 mL de oxigênio dissolvidos em 100 mL de sangue (para uma PaO_2 de 100 mmHg, haverá 0,3 mL de O_2 dissolvido em 100 mL de sangue contra aproximadamente 20 mL de O_2 ligado à Hb).

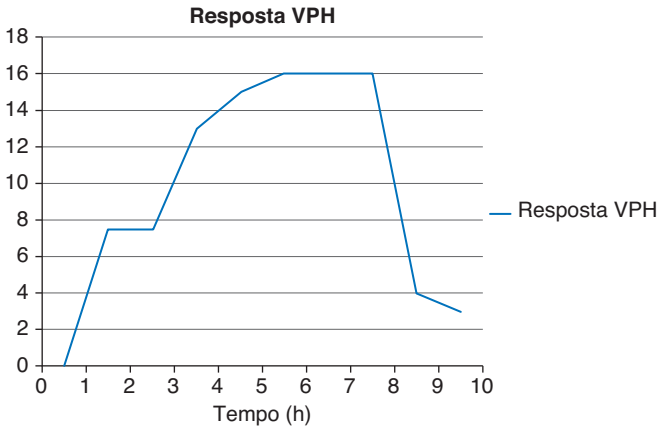


FIGURA 24-14 A relação entre a vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) (eixo vertical) e o tempo em horas (h) (eixo horizontal) em humanos expostos à hipóxia isocápnica (PO_2 inspirada de aproximadamente 60 mmHg), iniciando em 0 com um retorno à normoxia às 8 horas. A resposta VPH foi medida como o aumento ecocardiográfico da pressão sistólica ventricular direita. Note o aumento bifásico rápido e lento da VPH. Observe também que, após a VPH prolongada, as pressões pulmonares não retornam à linha basal durante várias horas. (Com base em dados de Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, et al. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to 2 h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2005;98:1125-1139.)

- b. O oxigênio dissolvido pode chegar a 1,5 mL com uma FiO_2 de 1,0 e pode ser clinicamente até mais importante em ambientes hiperbáricos.
- B. A liberação de O_2 pela Hb quando a PO_2 no plasma circundante cai (e, inversamente, a absorção de O_2 quando a PO_2 aumenta) não está em uma correlação linear com a PO_2 , e sim curvilínea, produzindo a curva de saturação da oxi-hemoglobina (ou curva de dissociação) (Fig. 24-15). Os valores de PO_2 de 40, 50 e 60 corresponderão (aproximadamente) a saturações de 70, 80 e 90%.
- C. **Desvios da curva de saturação da oxi-hemoglobina**
 1. Por convenção, para a comparação dessas curvas, usa-se como referência a PO_2 no ponto de saturação de 50% (P_{50}). Para a hemoglobina humana (HbA), o P_{50} é de 26 mmHg.
 2. A curva normal da saturação de oxigênio (SO_2) da HbA desvia-se para a esquerda ou direita secundariamente a diversas alterações fisiológicas (pH, temperatura, 2,3-difosfoglicerato).

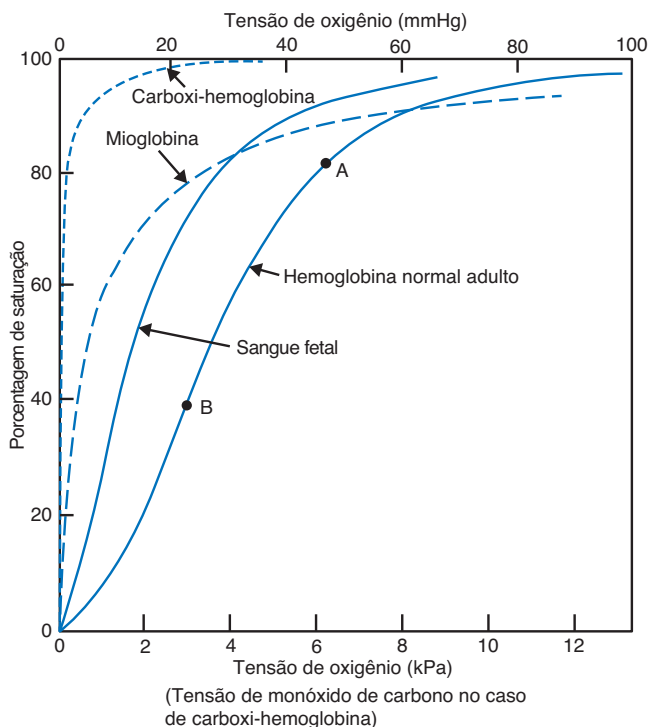


FIGURA 24-15 Curvas de dissociação da hemoglobina (HbA) de um adulto normal e da hemoglobina fetal (HbF). As curvas da mioglobina e da carboxi-hemoglobina são apresentadas para comparação.

VIII. Transporte de dióxido de carbono

- A. O dióxido de carbono (CO_2) é o principal produto do metabolismo aeróbio de proteínas, de gorduras e de carboidratos. O CO_2 é moderadamente solúvel em todos os líquidos corporais (aproximadamente 20 vezes mais solúvel do que o oxigênio) e se difunde para baixo de seu gradiente de concentração a partir de seu local de produção intracelular para dentro do sangue capilar e venoso.
- B. Semelhante ao oxigênio, a tensão do CO_2 dissolvido no sangue é a porção medida na gasometria.

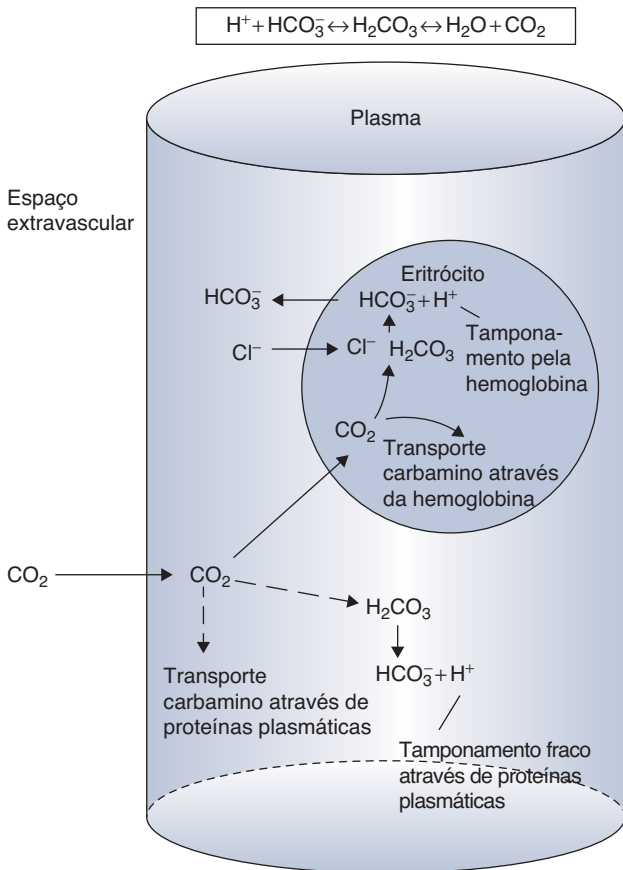


FIGURA 24-16 O dióxido de carbono (CO_2) entra no plasma na forma molecular a partir de tecidos. A maioria do CO_2 é transformada em bicarbonato (HCO_3^-) nas hemácias; essa reação é catalisada pela anidrase carbônica. Uma pequena porção do CO_2 do plasma é ligada a proteínas plasmáticas como composto carbamino, ou é convertida diretamente em HCO_3^- no plasma. Uma parte do CO_2 nas hemácias também é ligada à hemoglobina como composto carbamino. O excesso de íons hidrogênio (H^+) gerado nas hemácias é transferido ao plasma na troca pelo íon cloro (Cl^-), recebendo o nome de “desvio do cloro.” (De *Nunn’s Applied Respiratory Physiology*. 7th ed. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone Elsevier; 2010, com permissão.)

1. A maioria do CO_2 contido no sangue é transportada no sangue como bicarbonato (HCO_3^-) após a difusão para as hemácias e conversão enzimática (Fig. 24-16).
2. A diferença entre a pressão de CO_2 (PCO_2) do sangue venoso e arterial normalmente é de apenas 5 mmHg, e a diferença entre o PO_2 arterial e venoso é em geral 60 mmHg.

IX. Controle respiratório

A. Sistema nervoso central (Fig. 24-17)

1. O CO_2 dissolvido no plasma se difunde facilmente através da barreira hematencefálica (BHE) para dentro do líquido cerebrospinal (LCS), onde interage com H_2O para formar H^+ e HCO_3^- . A concentração de H^+ no LCS é o controlador primário para a ventilação minuto normal.
2. O quimiorreceptor do tronco cerebral é agudamente sensível a alterações do pH. Em geral, a pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) de indivíduos acordados varia menos do que 3 mmHg.
3. A ventilação aumentará de forma linear até a medida que a PaCO_2 aumente até um estímulo máximo em algum ponto, até que seja alcançada uma PaCO_2 de 100 mmHg.
4. O quimiorreceptor central é extremamente sensível a depressores do SNC. Opioides, sedativos e anestésicos gerais diminuem a resposta respiratória à hipercapnia.

B. Os quimiorreceptores periféricos estão localizados primariamente nos corpos carotídeos junto à bifurcação das artérias carótidas, bem como nos corpos aórticos acima e abaixo do arco aórtico. Esses receptores respondem primariamente a alterações na PaO_2 .

1. Embora exista alguma atividade tônica a partir desses quimiorreceptores periféricos, eles normalmente não estimulam a ventilação até que a PaO_2 caia abaixo de um limiar de aproximadamente 70 a 80 mmHg.
2. Esse limiar estará reduzido em indivíduos adaptados à altitude e em algumas doenças respiratórias crônicas ou doenças cardíacas congênitas hipóxicas.
3. Essa tendência hipóxica devida aos quimiorreceptores periféricos é reduzida pelos anestésicos voláteis (mesmo em concentrações alveolares baixas, a concentração alveolar mínima 0,1 [CAM], que, com frequência, estão presentes imediatamente após a recuperação da anestesia geral).
4. Em decorrência dos efeitos combinados dos opioides residuais sobre os quimiorreceptores centrais e o embotamento da tendência hipóxica por quantidades ínfimas de anestésicos voláteis, existe a prática comum de administrar inicialmente O_2 suplemen-

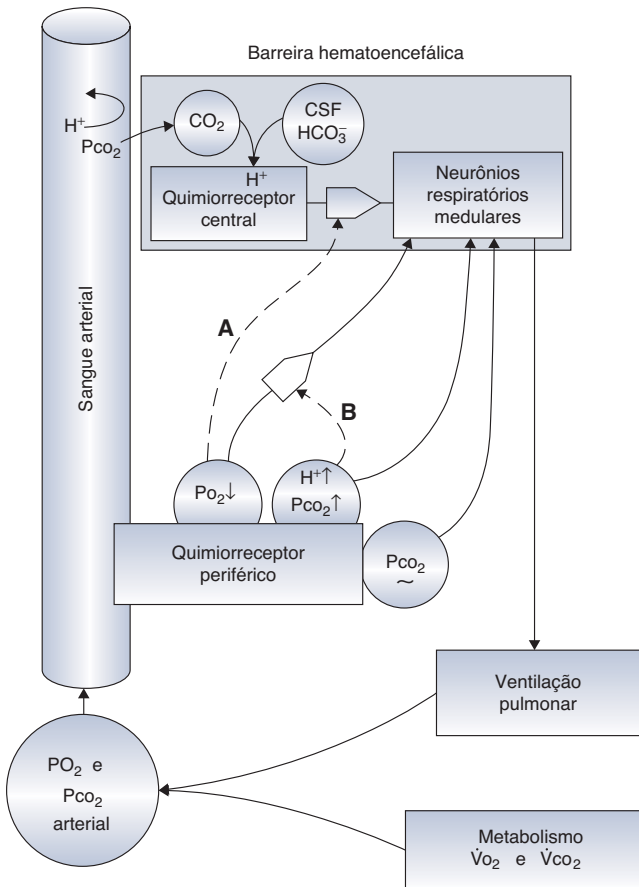


FIGURA 24-17 Diagrama das conexões entre os componentes individuais das porções químicas e neurais do controle fisiológico da respiração (ver texto para detalhes). (De *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 7th ed. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone Elsevier; 2010, com permissão.)

tar a pacientes na sala de recuperação após uma anestesia geral e monitorizar a saturação de oxigênio (SPO_2) usando a oximetria de pulso enquanto o O_2 suplementar é diminuído antes da alta.

X. Padrões respiratórios anormais. Diversos padrões anormais reconhecidos envolvem a disfunção de quimiorreceptores centrais.

- A. A síndrome da hipoventilação alveolar primária (síndrome de Ondine) é uma insensibilidade congênita de alterações no pH do LCS. Ela resulta em apneia e hipoventilação, particularmente durante o sono.
- B. A respiração de Cheyne-Stokes é um padrão de períodos de apneia de 10 a 20 segundos, seguidos de períodos de hiperventilação. Ela é causada por um intervalo de resposta atrasada no quimiorreceptor central. A Cheyne-Stokes é a forma mais grave de respiração periódica, sendo observada, em certo grau, em recém-nascidos (RNs) e em idosos, e durante o sono, em todas as idades.

XI. Condições fisiológicas alteradas

A. Anestesia

- 1. O achado praticamente universal de colapso pulmonar rápido após a indução da anestesia e a reaparição rápida após a descontinuação de PEEP levou à conclusão de que a atelectasia é decorrente mais da compressão do tecido pulmonar do que da absorção de gás alveolar que ocorre em vias aéreas ocluídas.
- 2. A geometria do tórax e do diafragma está alterada na anestesia geral, com relaxamento da parede torácica e um acentuado deslocamento em direção cefálica da porção mais dorsal do diafragma no final da expiração.
- 3. A atelectasia de absorção pode ocorrer quando a taxa de absorção de gás para dentro do sangue excede a taxa de ventilação alveolar (a taxa de absorção de gás a partir de áreas não ventiladas depende da FiO_2 inicial).

B. Posição

- 1. Em um paciente respirando espontaneamente, acordado ou durante a anestesia, a maioria das trocas gasosas é decorrente do deslocamento caudal do diafragma, que ocorre primariamente nas porções dorsais do tórax.
- 2. Durante a anestesia profunda e paralisia, o diafragma torna-se relativamente flácido. O peso do conteúdo abdominal exerce tração cranial sobre o diafragma dorsal, e, durante a respiração com VPP, o gás se distribui preferencialmente para as porções ventrais dos pulmões, que agora estão mais complacentes.
 - a. A equiparação da V/Q está diminuída com a indução da anestesia e ainda mais reduzida com a paralisia e a VPP. A adição de níveis baixos de PEEP ($< 10 \text{ cmH}_2\text{O}$, após o recrutamento) normalmente melhora essa discrepância.

- b. A equiparação da ventilação à perfusão geralmente será superior na posição prona em comparação com a posição supina (diferente da posição supina, a adição de PEEP na posição prona pode levar à deterioração da equiparação V/Q).

C. Obesidade

1. O aumento de peso do conteúdo abdominal e da parede torácica impõe um padrão ventilatório restritivo ao sistema respiratório, com uma diminuição de todos os volumes pulmonares, porém com preservação da razão volume expiratório forçado (VEF)₁/capacidade vital forçada (CVF) (uma queda na CRF leva a um aumento do *shunt* venoarterial e uma tendência à dessaturação durante a indução e a manutenção da anestesia no período pós-operatório).
2. O desafio no manejo respiratório do paciente obeso durante o perioperatório é minimizar a queda na CRF (anestesia/analgesia regional, evitar relaxantes musculares de ação prolongada, posicionamento e uso de CPAP no pós-operatório).

D. Distúrbios respiratórios relacionados ao sono

1. Aproximadamente 20% da população têm distúrbios respiratórios durante o sono, variando de roncos simples à síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS).
 - a. A SAHOS é definida por mais do que 5 episódios de apneia por hora, cada uma durando > 10 segundos.
 - b. O distúrbio do sono normal leva à sonolência diurna, e os períodos de hipóxia podem contribuir com a morbidade cardiovascular.
2. A síndrome de hipoventilação da obesidade é uma combinação de obesidade, de hipoventilação e de SAHOS grave, que foi denominada síndrome de *Pickwick*.

E. Pressões barométricas alteradas

1. **Altitude.** A PO₂ ambiental cai proporcionalmente com a queda da pressão barométrica com o aumento da altitude (a PO₂ é de 149 mmHg ao nível do mar, 122 em 5.000 pés de altitude e pode ser de até 108 mmHg em um avião comercial pressurizado a 8.000 pés [altitude equivalente máxima permitida]).
 - a. Existem adaptações aguda e crônica para a hipóxia associadas à altitude. A adaptação rápida envolve a hiperventilação, dirigida pelos quimiorreceptores periféricos, para reduzir a PCO₂ alveolar e, assim, aumentar a PaO₂ alveolar. A alcalinização secundária do sangue e do LCS volta ao normal após vários dias passados em altitude, quando o bicarbonato é excretado.
 - b. Pressões pulmonares aumentadas decorrentes de vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) desencadeada pela hipóxia podem levar a edema pulmonar decorrente de altitude

- elevada (que é tratado com O_2 , diuréticos e vasodilatadores pulmonares).
- c. A anestesia em altitudes não tão elevadas geralmente não é complicada, desde que a (SpO_2) seja monitorada e se for feita uma suplementação adequada de O_2 .
 - d. A maioria dos vaporizadores comerciais mais modernos liberam dosagens razoavelmente precisas de anestésicos voláteis em altitudes modestas (< 6.000 pés).
 - e. A pressão no manguito recheado de ar de um TET ou máscara laríngea aumentará e diminuirá significativamente com alterações da pressão ambiental, que podem estar associadas com transporte de ar medicinal.
2. O **oxigênio hiperbárico** é liberado em uma câmara pressurizada a 2 ou 3 vezes a pressão atmosférica (1.400 a 2.100 mmHg).
- a. As indicações incluem embolia gasosa, doença descompressiva, infecções necrosantes dos tecidos moles e envenenamento por monóxido de carbono.
 - b. Com níveis FiO_2 elevados, acima de 2 pressões atmosféricas, a hiperóxia pode causar convulsões. A exposição prolongada à PAO_2 elevada causa toxicidade pulmonar de O_2 e doença pulmonar restritiva.

F. Idade

1. **Lactentes e crianças.** A complacência geral do sistema respiratório é baixa em RNs e aumenta até a adolescência tardia (pre-dispõe os lactentes a uma queda significativa na CRF durante a anestesia).
 - a. Todas as vias aéreas são proporcionalmente menores em lactentes do que em adultos, e a resistência da via aérea é mais alta, resultando em um aumento do trabalho respiratório em repouso e, particularmente, durante infecções da via aérea superior e inferior (crupe ou difteria).
 - b. Aos 5 anos de idade, a porção mais estreita da via aérea superior encontra-se ao nível da cartilagem cricoideia.
 - c. No RN, o controle da respiração é especial. Inicialmente, a hipóxia causa um aumento da ventilação, como no adulto, levando depois a uma redução da ventilação.
 - d. O consumo de O_2 é mais alto em RNs do que em adultos (6 a 8 mL/kg/min). O aumento das necessidades de oxigênio é suprido por ambos por meio do aumento da ventilação minuto e aumento do DC.
 - e. A Hb fetal tem uma P_{50} baixa (18 a 19 mmHg), que aumenta o aporte de O_2 na placenta, mas diminui a utilização nos tecidos. A Hb fetal predomina do nascimento até os 3 a 6 meses de idade.

2. **Os idosos.** As alterações no sistema respiratório que ocorrem com a idade incluem a redução do tônus muscular dos dilata-dores da faringe, predispondo à obstrução da via aérea supe-rior durante a anestesia.
 - a. Com a perda da sustentação estrutural das vias aéreas perifé-ricas, a CF aumenta significativamente, o que tem implicações anestésicas importantes (queda da CRF abaixo da capacidade de fechamento alveolar leva a um aumento do *shunt* venoar-te-rial e é responsável pela redução da PaO_2 com a idade. A PaO_2 média de pacientes saudáveis se reduzirá para aproximadamente 80 mmHg aos 70 anos de idade, após permanece estável.
 - b. A responsividade dos quimiorreceptores centrais e perifé-ricos à hipercarbia e hipoxemia se reduz com a idade.

XIII. A doença respiratória crônica é dividida em obstrutiva e restritiva. Na doença obstrutiva, a razão FEV_1/CVF é geralmente inferior à normal (< 80%), com uma FEV_1 diminuída. A doença restritiva caracteriza-se por uma razão FEV_1/CVF normal e uma FEV_1 diminuída.

- A. A DPOC inclui enfisema, doença das vias respiratórias periféricas e bronquite crônica. Qualquer paciente pode apresentar uma ou todas essas condições, mas a característica clínica dominante é o compro-metimento do fluxo aéreo expiratório.
 1. Pacientes com DPOC moderada e grave apresentam uma PaCO_2 elevada em repouso (a PaCO_2 aumenta nesses pacientes quan-do se administra FiO_2 suplementar). Oxigênio (O_2) suplementar deve ser administrado no pós-operatório para prevenir a hipo-xemia associada com a queda inevitável da capacidade residual funcional. A elevação da PaCO_2 deve ser prevista e monitorada.
 2. Para identificar esses pacientes no pré-operatório, todos os pa-cientes com DPOC moderada ou grave devem ser submetidos a uma gasometria arterial (importante para conhecer a PaCO_2 ba-sal pré-operatória do paciente, para orientar o desmame se uma ventilação mecânica for necessária no período pós-operatório).
 3. Pacientes portadores de DPOC dessaturam com maior fre-quência e gravidade que pacientes normais durante o sono (em virtude do padrão respiratório rápido/superficial que ocorre em todos os pacientes durante sono REM).
 4. A disfunção ventricular direita ocorre em até 50% dos pacien-tes portadores de DPOC moderada a grave.
 - a. Aumentos repentinos da pós-carga (como na mudança de ventilação espontânea para controlada) são pouco tolera-dos por um ventrículo direito (VD) disfuncional.
 - b. A hipoxemia crônica recorrente é a causa da disfunção ventricular direita e da subsequente progressão para a *cor*

pulmonale. Pacientes portadores de DPOC que apresentam uma PaO_2 inferior a 55 mmHg devem receber suplementação de O_2 em casa.

5. Muitos pacientes com DPOC moderada ou grave desenvolvem espaços aéreos císticos no parênquima pulmonar, conhecidos como **bolhas**.
 - a. A VPP pode ser usada com segurança em pacientes com bolhas, desde que as pressões de via aérea sejam mantidas baixas.
 - b. Em decorrência da menor solubilidade do nitrogênio no plasma em comparação com o óxido nítrico, quanto um paciente que respirava ar passa a respirar uma mistura contendo óxido nítrico durante a cirurgia, o óxido nítrico tende a difundir-se mais rapidamente em uma bolha do que o nitrogênio pode ser absorvido, fazendo com que a bolha aumente de tamanho com o risco de ruptura.
6. Pacientes com DPOC grave, muitas vezes, respiram com um padrão que interrompe a expiração antes que a pressão alveolar tenha atingido o valor da pressão atmosférica (levando a uma elevação do volume pulmonar respiratório final acima da CRF, denominada **autoPEEP** ou **PEEP-intrínseco**).
- B. **Doenças pulmonares restritivas** frequentemente fazem parte de um processo patológico multisistêmico, tais como os distúrbios de tecidos conectivos.
 1. Pacientes com doença pulmonar restritiva leve a moderada geralmente não representam um problema intra-operatório (em comparação com a DPOC) e sim um problema pós-operatório.
 2. Em decorrência da redução na CRF na doença restritiva, esses pacientes tendem a desenvolver um *shunt* aumentado durante a anestesia e no pós-operatório (a restauração da CRF no pós-operatório é importante).

XIII. A ventilação monopulmonar (OLV, do inglês *one-lung ventilation*) é realizada durante cirurgia torácica para facilitar a exposição cirúrgica do tórax. A OLV é comumente obtida através da colocação de um tubo endobronquial ou bloqueador bronquial com um tubo endotraqueal padrão.

- A. É importante desidrogenar o pulmão a ser operado, usando ventilação com O_2 imediatamente antes de permitir seu colapso.
- B. Embora o óxido nítrico seja mais eficaz do que o oxigênio para acelerar o colapso do pulmão (devido à sua solubilidade), esse gás não é comumente usado na cirurgia torácica, porque muitos pacientes são portadores de bolhas.

- C. Uma grande preocupação que influencia o manejo anestésico da cirurgia torácica é a ocorrência de hipoxemia durante a OLV (Fig. 24-18).
1. O objetivo durante a OLV é maximizar a resistência vascular pulmonar no pulmão não ventilado e minimizar a resistência vascular pulmonar no pulmão ventilado. A resistência vascular pulmonar é menor na CRF e aumenta à medida que o volume pulmonar aumenta ou cai acima ou abaixo de CRF.
 2. Os pacientes submetidos à OLV na posição lateral apresentam níveis significativamente melhores de PaO_2 do que pacientes durante OLV na posição supina em decorrência de uma distribuição preferencial do fluxo sanguíneo para o pulmão dependente causada pelas forças gravitacionais.

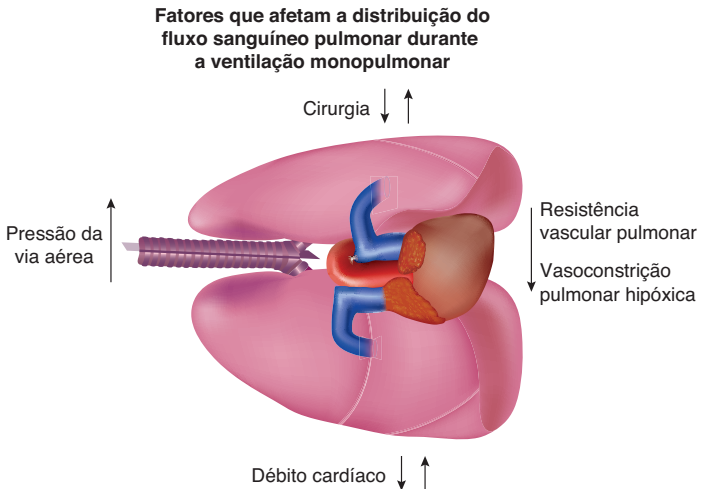


FIGURA 24-18 Fatores que afetam a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar durante a ventilação monopulmonar (OLV, do inglês *one-lung ventilation*). A vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) e o colapso do pulmão não ventilado, que aumenta a resistência vascular pulmonar, tende a distribuir o fluxo em direção ao pulmão ventilado. O gradiente de pressão entre o tórax ventilado e não ventilado tende a facilitar o fluxo sanguíneo em direção ao pulmão não ventilado. A cirurgia e o débito cardíaco podem exercer efeitos variáveis, aumentando ou diminuindo o fluxo proporcional para o pulmão ventilado. A gravidade também aumenta o fluxo sanguíneo para o pulmão dependente.

Farmacologia respiratória

I. Farmacologia das vias aéreas. A administração de medicamentos para os pulmões pode ter efeitos sistêmicos e/ou diretos sobre a via aérea (anestésicos inalatórios apresentam efeitos broncodilatadores, e agonistas β -adrenérgicos administrados por aerossol exercem efeitos diretos sobre o músculo brônquico com menos efeitos sistêmicos).

A. A influência do sistema nervoso autônomo sobre as vias aéreas

1. O sistema nervoso parassimpático (SNP) regula o calibre da via aérea, a atividade glandular da via aérea e a microvasculatura da via aérea.
 - a. A acetilcolina ativa o receptor muscarínico (M_3) das fibras pós-ganglionares do SNP para produzir broncoconstrição.
 - b. Os anticolinérgicos podem promover a broncodilatação mesmo no estado de repouso, pois o SNP produz um nível basal de tônus broncomotor de repouso.
2. Embora o sistema nervoso simpático (SNS) não desempenhe um papel direto no controle do tônus muscular da via aérea, os receptores β_2 -adrenérgicos estão presentes nas células musculares lisas da via aérea e causam broncodilatação através de mecanismos estimulatórios G (permitindo a manipulação farmacológica do tônus da via aérea).

B. Agonistas adrenérgicos inalatórios (Tabela 25-1)

1. A base do tratamento do broncoespasmo, dos sibilos e da obstrução do fluxo aéreo são os agonistas β -adrenérgicos (administrados, em geral, por meio de inaladores ou nebulizadores).
2. β_2 agonistas, como salbutamol, levalbuterol, metaproterenol e pirbuterol, são prescritos para o alívio rápido (terapia de resgate) da sibilância, do broncoespasmo e da obstrução do fluxo aéreo. Os efeitos clínicos são observados em alguns minutos e duram de 4 a 6 horas.

TABELA 25-1

Influência farmacológica sobre o sistema nervoso autônomo

Agonistas adrenérgicos sistêmicos	Agonistas adrenérgicos inalatórios	Antagonistas colinérgicos inalatórios	Antagonistas colinérgicos sistêmicos
	Ação curta	Ação curta	
Terbutalina	Salbutamol	Ipratrópio	Atropina
Epinefrina	Levalbuterol		Escopolamina
Salbutamol (albuterol)	Metaproterenol		Glicopirrolato
	Pirbuterol		
	Ação prolongada	Ação prolongada	
	Salmeterol	Tiotrópio	
	Formoterol		
	Arformoterol		

De Wojciechowski P, Hurford W. Pharmacology of the airways. In: Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer; 2011:121–132, com permissão.

3. Os β_2 -agonistas de ação prolongada são prescritos para o controle de sintomas quando as terapias de resgate são usadas mais do que duas vezes por semana.
 4. A absorção sistêmica de β_2 -agonistas inalatórios é responsável por um sem número de efeitos colaterais (tremores, taquicardia), e a maioria desses efeitos não é grave. Hiperglicemia, hipocalemia e hipomagnesemia também podem ocorrer durante o tratamento com β_2 -agonistas, mas a gravidade desses efeitos colaterais tende a diminuir com o uso regular.
 5. A tolerância a β_2 -agonistas pode ocorrer com o uso regular durante um período de semanas e, enquanto não afetam a broncodilatação, pode ser evidenciada por uma diminuição da duração da broncodilatação e da magnitude dos efeitos colaterais.
- C. Agonistas adrenérgicos sistêmicos.** Atualmente, a administração oral (VO), intravenosa (IV) ou subcutânea (SC) de agonistas adrenérgicos β -específicos ou inespecíficos está reservada para a terapia de resgate.
1. A terbutalina pode ser administrada VO, SC ou IV; o salbutamol (albuterol) pode ser administrado IV, e a epinefrina geralmente é administrada SC ou IV. Independentemente da via de administração, todos os três produzem broncodilatação.

2. O perfil de efeitos colaterais de agonistas adrenérgicos sistêmicos é similar ao perfil de efeitos colaterais dos agonistas adrenérgicos inalatórios (tremor, taquicardia).

D. Antagonistas colinérgicos inalatórios (ver Tabela 25-1)

1. O uso de anticolinérgicos inalatórios na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) como terapia de manutenção e resgate é considerado como tratamento-padrão.
2. Os anticolinérgicos não são usados para o tratamento de manutenção na asma e são recomendados unicamente para uso nas exacerbações agudas.
3. O ipratrópio é classificado como um anticolinérgico de ação curta e é usando comumente como terapia de manutenção para DPOC e como terapia de resgate para exacerbações de DPOC e asma. Ele não é indicado para o tratamento rotineiro da asma.
4. O tiotrópio é o único anticolinérgico de ação prolongada disponível para o tratamento de manutenção da DPOC.
5. A absorção dos anticolinérgicos inalatórios é muito pobre e, consequentemente, efeitos colaterais graves são incomuns (boca seca, retenção urinária, dilatação pupilar, borramento visual).

E. Antagonistas colinérgicos sistêmicos

1. Os anticolinérgicos atropina e glicopirrolato, administrados sistemicamente, atuam por meio dos mesmos mecanismos que os anticolinérgicos inalatórios, mas seu uso geralmente é limitado por seus efeitos colaterais.
2. A atropina, em virtude de sua estrutura de amônia terciária, tem uma tendência a causar taquicardia e mal-estar gastrintestinal, visão turva, boca seca e efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central (SNC), sintomas decorrentes de sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE).
3. O glicopirrolato tem uma estrutura quaternária da amônia e é insolúvel em lipídeos, semelhante ao ipratrópio e ao tiotrópio, e tem menos efeitos colaterais sistêmicos do que a atropina.

II. A influência da inflamação sobre a via aérea. A asma e a DPOC, as doenças obstrutivas mais comuns da via aérea, têm um componente inflamatório com parte de sua patogênese. Os pacientes que se apresentam na sala de cirurgia com doenças obstrutivas da via aérea têm uma alta probabilidade de fazerem uso de tratamentos anti-inflamatórios para o controle de sua doença (Tabela 25-2).

A. Corticosteroides inalatórios

1. Os corticosteroides inalatórios reduzem as associações inflamatórias associadas com a asma e, consequentemente, melhoram a função pulmonar e reduzem as exacerbações, enquanto

TABELA 25-2**Influência farmacológica sobre a inflamação**

Corticosteroides inalatórios	Modificadores de leucotrienos	Estabilizadores do mastócito	Metilxantinas
Monoterapia	Antagonistas		
Beclometasona	Montelukaste	Cromolina sódica	Teofilina
Budesonida	Zafirlucaste	Nedocromil	Aminofilina
Ciclesonida	Pranlucaste (não nos EUA)		
Flunisolida			
Fluticasona	Inibidores		
Mometasona	Zileuton		
Triancinolona			
Tratamento combinado			
Budesonida/ Formoterol			
Fluticasona/ Salmeterol			

De Wojciechowski P, Hurford W. Pharmacology of the airways. In: Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer; 2011:121–132, com permissão.

o uso de corticoesteroides inalatórios como monoterapia na DPOC é desencorajada.

- Na DPOC, os corticosteroides inalatórios são usados como uma parte do tratamento combinado juntamente com agonistas β -adrenérgicos de ação prolongada (LABA).
- Os efeitos colaterais com o uso de corticoesteroides inalatórios na asma e na DPOC incluem aumento da pneumonia, mas não dos óbitos, candidíase orofaríngea, faringite, osteoporose, disfonía e tosse.

B. Corticosteroides sistêmicos

- Os corticosteroides sistêmicos, administrados nas formas IV ou VO, são usados para o tratamento da asma e das exacerbações da DPOC.
- Os pacientes hospitalizados com uma exacerbação da DPOC normalmente recebem corticosteroides IV para suprimir qualquer componente inflamatório que possa estar contribuindo com o quadro clínico.
- Na asma, os corticosteroides são recomendados para exacerbações graves, com um pico de fluxo expiratório inferior a 40%

TABELA 25-3**Anestésicos com uma influência favorável sobre o tônus broncomotor**

Anestésicos voláteis	Anestésicos intravenosos
Isoflurano	Propofol
Sevoflurano	Cetamina
Halotano	Midazolam

De Wojciechowski P, Hurford W. Pharmacology of the airways. In: Slinger P, ed. *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*. New York, NY: Springer; 2011:121–132, com permissão.

da linha basal, ou na exacerbação leve a moderada sem resposta imediata a agonistas β -adrenérgicos de ação curta.

4. A duração recomendada para o tratamento é de 3 a 10 dias sem redução progressiva da dose (alguns pacientes com dificuldade de manejar a asma e a DPOC recebem tratamento oral com corticosteroides no longo prazo).
- C. **Os modificadores de leucotrienos** para o tratamento da asma geralmente são prescritos para o controle no longo prazo junto com agonistas β -adrenérgicos de ação curta ou em conjunto com corticosteroides inalatórios e β -agonistas de ação curta.
- D. **Estabilizadores dos mastócitos.** A cromolina sódica e o nedocromil são usados no tratamento da asma (administrados por meio de inalador de pó seco, não sendo tratamentos de primeira linha).
- E. **Metilxantinas.** Atualmente, a teofilina é recomendada apenas como um tratamento alternativo e não é a primeira escolha para a asma ou DPOC (perfil de efeitos colaterais significativos e necessidade de monitorização do nível sanguíneo).

III. A influência dos anestésicos sobre as vias aéreas

- A. **Anestésicos voláteis** (Tabela 25-3). Os anestésicos voláteis reduzem o tônus broncomotor, exceto o desflurano, produzindo um grau de broncodilatação (pode ser útil em pacientes com doença pulmonar obstrutiva ou em pacientes que apresentam qualquer grau de broncoconstrição).
- B. **Anestésicos intravenosos** (ver Tabela 25-3). Os anestésicos IV podem reduzir o tônus broncomotor quando usados para indução ou anestesia IV. Acredita-se que a cetamina apresenta um efeito relaxante sobre o músculo liso, ao passo que o propofol parece reduzir o tônus vagal e tem um efeito direto sobre receptores muscarínicos (propofol ou cetamina podem ser benéficos em pacientes com broncoespasmo ou doença obstrutiva da via aérea).

- C. Os **anestésicos locais** são usados primariamente para suprimir a tosse e reduzir a resposta hemodinâmica à intubação traqueal.

IV. Farmacologia da circulação pulmonar. Pacientes com hipertensão pulmonar são candidatos de alto risco para cirurgia cardíaca e não cardíaca (apresentam uma baixa reserva cardiorrespiratória e têm o risco de apresentar complicações perioperatórias, incluindo crises hipertensivas pulmonares com insuficiência cardíaca [IC] resultante, insuficiência respiratória e arritmias). Fármacos que afetam o leito vascular pulmonar são administrados de rotina durante a anestesia e reduzem as consequências de uma resistência vascular pulmonar elevada; e a resultante disfunção ventricular direita deve ser considerada como a meta primária do tratamento com vasodiladores pulmonares.

A. Fármacos anestésicos

1. A **cetamina** causa vasoconstrição pulmonar e deve ser usada com extrema cautela nesse grupo.
 2. O **propofol** é comumente usado na anestesia, mesmo para pacientes com hipertensão pulmonar (frequentemente usado para manter a anestesia durante e após transplante pulmonar).
 3. Os **opioides** parecem ter pouco ou nenhum efeito deletério sobre o sistema vascular pulmonar.
 4. **Anestésicos voláteis.** Em concentrações clinicamente relevantes, os anestésicos voláteis modernos provavelmente têm pouco ou nenhum efeito vasodilatador direto sobre a vasculatura pulmonar. O óxido nítrico normalmente é evitado em pacientes com hipertensão pulmonar, pois acredita-se que ele causa vasoconstrição pulmonar.
 5. O **magnésio** é um vasodilatador tanto na circulação sistêmica quanto na circulação pulmonar.
 6. **Analgesia regional.** A dor pode aumentar a resistência vascular pulmonar, e a analgesia peridural torácica perioperatória é comumente usada nas cirurgias torácica e abdominal. Como na maioria das intervenções anestésicas em pacientes com hipertensão pulmonar, a monitorização e a titulação cuidadosa são primordiais.
- B. Os vasodiladores pulmonares** normalmente são empregados para melhorar a função ventricular direita na presença de hipertensão pulmonar ou na tentativa de melhorar o fluxo sanguíneo pulmonar regional e melhorar o *shunt* intrapulmonar. Os vasodiladores são prejudicados em seus efeitos não seletivos sobre o leito vascular pulmonar (efeitos hemodinâmicos sistêmicos hipotensivos, perfusão de alvéolos subventilados, piora do *shunt* intrapulmonar e, por sua vez, piora da oxigenação).

1. **O óxido nítrico (NO)** é preferencialmente administrado a unidades pulmonares ventiladas, levando à melhora da perfusão de alvéolos capazes de participar da troca gasosa.
 - a. Atualmente, o NO está aprovado apenas para crianças com síndrome de desconforto respiratório.
 - b. Os níveis de metemoglobina devem ser monitorados quando se administra NO por mais do que 24 horas.
 - c. Os transplantes de coração e de pulmão representam duas áreas distintas nas quais a vasodilatação pulmonar aguda exerce um forte benefício teórico no que se refere à melhora da insuficiência ventricular direita aguda e à atenuação da lesão de reperfusão.
2. **Prostaglandinas.** Os prostanoídes induzem o relaxamento do músculo vascular liso, inibem o crescimento das células musculares lisas e são poderosos inibidores da agregação plaquetária.
3. **Inibidores da fosfodiesterase.** Devido à expressão relativamente maior da fosfodiesterase 5 (PDE5) na circulação pulmonar em relação à circulação sistêmica, os inibidores PDE5 têm um efeito relativamente seletivo sobre a resistência vascular pulmonar em oposição à resistência vascular sistêmica (RVS). No quadro agudo, o sildenafil demonstrou melhorar os efeitos do NO inalado e também pode ser útil para reduzir o rebote nas pressões pulmonares que ocorrem durante o desmame do NO inalado.

V. **Vasoconstrição pulmonar hipóxica.** Agentes anestésicos IV não apresentam efeito sobre a vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH), e todos os anestésicos voláteis inibem a VPH de modo dose-dependente. A VPH é reduzida por vasodilatadores sistêmicos, como a nitroglicerina e o nitroprussiato (causa alguma deterioração na pressão parcial arterial de oxigênio $[PaO_2]$ durante a anestesia).

VI. **Efeitos farmacológicos intrínsecos dos pulmões.** Os pulmões recebem essencialmente todo o débito cardíaco (DC) e existe uma interface sangue-endotelial ampla para a atividade enzimática de superfície, bem como a absorção e secreção. A absorção “de primeira passagem” é usada para descrever a quantidade de substância removida do sangue no primeiro ciclo através dos pulmões. Os pulmões têm um impacto pronunciado sobre a concentração sanguínea de substâncias mesmo quando não as secretam ou degradam (refletindo a captação e a retenção de substâncias, muitas vezes seguidas de nova liberação para o sangue [“efeito capacitor”]). Sabe-se que os pulmões têm concentrações substanciais de isoenzimas P450.

1. **Opioides.** O fentanil demonstrou ter uma absorção de primeira passagem acentuadamente variável de até 90% em humanos. A sufentanila demonstrou uma absorção um pouco superior à metade da absorção do fentanil. A morfina tem uma absorção cerca de 10% mais baixa.

B. Anestésicos locais

1. Para a lidocaína, existe uma absorção de primeira passagem de aproximadamente 50% com retenção significativa aos 10 minutos.
2. A questão da absorção pulmonar e da liberação retardada de anestésicos locais deve ser considerada no tratamento de suspeita de toxicidade anestésica local com lipídeos emulsificados.

C. Hipnóticos

1. O tiopental tem aproximadamente 15% da absorção de primeira passagem em humanos com pouco ou nenhum metabolismo.
2. A captação pulmonar da cetamina é ligeiramente inferior a 10% sem metabolismo subsequente.
3. O propofol apresenta uma absorção de primeira passagem de cerca de 30% e um metabolismo pulmonar insignificante.

Distúrbios acidobásicos

I. Introdução

- A. O manejo dos distúrbios acidobásicos requer o estabelecimento das causas do distúrbio seguido do tratamento do desarranjo fisiológico subjacente (Tabela 26-1). O distúrbio acidobásico, muitas vezes, evolui rapidamente (isquemia, choque), e existe um atraso na obtenção dos resultados laboratoriais.
- B. Com dados apenas da gasometria (GA) e dados comuns de bioquímica sérica, pode-se gerenciar a maioria dos distúrbios acidobásicos.
- C. O foco central do tratamento dos distúrbios acidobásicos é a compreensão da bioquímica do íon hidrogênio.
 - 1. Desvios das concentrações do íon hidrogênio da variação normal podem causar alterações acentuadas na estrutura e na função proteica, na atividade enzimática e na função celular.
 - 2. A maior contribuição dos ácidos metabólicos se origina da oxidação de carboidratos, principalmente da glicose, para produzir o dióxido de carbono (um ácido volátil de aproximadamente 24.000 mEq/dia)
 - 3. A concentração do íon hidrogênio é regulada para manter o pH do sangue arterial entre 7,35 e 7,45.
 - a. A expressão da concentração do íon hidrogênio como pH mascara grandes variações na concentração do íon hidrogênio, independentemente de pequenas alterações no pH.
 - b. Por exemplo, uma variação de pH de 7,0 para 7,7 está associada com uma alteração de cinco vezes (100 nmol/L-20 nmol/L) na concentração do íon hidrogênio. O pH do sangue venoso e líquido intersticial é menor do que o do sangue arterial (aproximadamente 7,35).

TABELA 26-1

Definições básicas

p: uma notação matemática para a concentração expressa como $-\log$ para a base 10, útil para descrever substâncias presentes no plasma em concentrações muito baixas

pH: a concentração de íons hidrogênio livre (H^+) em uma solução. O pH da água é 7,0 a 25°C e 6,8 a 37°C. O pH normal da maioria dos líquidos corporais é 7,4 (variação de 7,35 a 7,45). Isso quer dizer que existem 40 nmol/L de H^+ no plasma (para comparação, existem 140 nmol de Na^+ [140 nmol/L] no plasma)

pH_i: pH intracelular

Ácido: uma substância que aumenta a concentração do íon hidrogênio de um líquido (doador de próton)

Base: uma substância que diminui a concentração do íon hidrogênio de um líquido (receptor de próton)

Tampão: uma substância que diminui a alteração do pH em uma solução quando são adicionadas quantidades de ácido ou base

K_a: a dissociação constante para um ácido dissolvido (HA), ou seja, a razão de equilíbrio: $[H^+][A^-]/[HA]$

pK_a: o $-\log$ de K_a para um determinado ácido, por exemplo, para o ácido carbônico (H₂CO₃), pK_a=6,2. Por convenção, ácidos “fortes” (p. ex., HCl) têm um pK_a < -2 (mais H⁺ livre ao equilíbrio), e ácidos “fracos” (p. ex., H₂CO₃) têm um pK_a -2 a +12 (isso é confuso, mas decorrente da denominação logarítmica negativa; um número menor indica uma concentração mais alta de H⁺ livre)

Ânions: uma partícula ionizada negativa (p. ex., HCO₃⁻, Cl⁻), ou seja, um excesso de elétrons *versus* prótons

Cátions: uma partícula com carga positiva (p. ex., Na⁺, K⁺), ou seja, um excesso de prótons *versus* elétrons

Íons fortes: os íons de substâncias que estão completamente dissolvidos em líquidos corporais (p. ex., Na⁺, Cl⁻, K⁺, SO₄²⁻, Mg²⁺, Ca²⁺)

Mol: um número fixo (6,022 × 10²³ [número de Avogadro]) de entidades elementares (átomos, moléculas, íons, elétrons, etc.)

Peso molecular (PM) (na verdade, a “massa molecular”): a massa de 1 mol de uma entidade específica

Equivalente (Eq): a quantidade de uma substância que supre ou reage com 1 mol de íons H⁺ (em reações acidobásicas) ou supre 1 mol de elétrons (nas reações de oxidação e de redução) mmol = mol/1.000, mEq = Eq/1.000. Para partículas de carga única (p. ex., Na⁺), 1 mmol/L = 1 mEq/L; para partículas de carga dupla (p. ex., Mg²⁺), 1 mmol/L = 2 mEq/L

Dia do Mol: um feriado anual informal em 23 de outubro, com base no número de Avogadro das 6 horas e 2 minutos da manhã às 6 horas e dois minutos da tarde

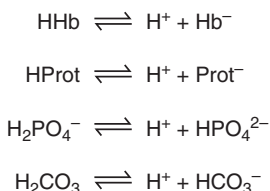


FIGURA 26-1 Sistemas tampão presentes no organismo. Hb, hemoglobina; Prot, proteína.

II. Mecanismos da regulação da concentração do íon hidrogênio. A regulação do pH ao longo de um intervalo de tempo estreito depende de (a) sistemas tampão, (b) respostas ventilatórias e (c) respostas renais. O mecanismo tampão é imediato, mas incompleto. As respostas ventilatórias são mais lentas (minutos) e geralmente incompletas. As respostas renais se desenvolvem muito lentamente (horas), mas podem produzir uma correção quase completa do pH.

- A. **Sistemas tampão** (Fig. 26-1). Os líquidos corporais contêm sistemas tampão acidobásicos que imediatamente combinam com ácido ou álcalis para prevenir alterações excessivas da concentração de íon hidrogênio.
1. **O sistema tampão do bicarbonato** consiste em ácido carbônico (H_2CO_3) e bicarbonato de sódio (NaHCO_3). O tampão bicarbonato é primariamente um produto de aproximadamente 200 mL de dióxido de carbono produzido por minuto (Figs. 26-2 e 26-3). O sistema tampão bicarbonato é responsável por > 50% da capacidade total de tamponamento do sangue, e aproximadamente um terço da capacidade de tamponamento do bicarbonato do sangue ocorre dentro dos eritrócitos.
 2. **Sistema tampão da hemoglobina.** A dissociação da oxi-hemoglobina em desoxi-hemoglobina facilita a ligação de íons hidrogênio produzidos pela dissociação do ácido carbônico. Essa situação é revertida na circulação pulmonar, onde a conversão de desoxi-hemoglobina em oxi-hemoglobina facilita a liberação de íons hidrogênio.



FIGURA 26-2 A hidratação do dióxido de carbono resulta em ácido carbônico (H_2CO_3), que pode se dissociar subsequentemente em bicarbonato e íons hidrogênio.

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{Paco}_2 (0,03)}$$

FIGURA 26-3 A equação de Henderson-Hasselbalch pode ser usada para calcular o pH de uma solução a partir da concentração de bicarbonato e da PCO_2 .

- B. **Sistema tampão de proteínas.** Tal como a hemoglobina (Hb), outras proteínas contendo histidina são importantes tampões intracelulares. Embora a concentração relativamente baixa de proteínas plasmáticas limite seu papel como tampões extracelulares, a hipoproteinemia reduzirá ainda mais a capacidade de tamponamento, especialmente em um paciente gravemente enfermo.
- C. O **sistema de tamponamento do fosfato** é importante na maioria dos compartimentos líquidos, mas é especialmente importante nos túbulos renais, onde o fosfato é concentrado. O fosfato é um tampão intracelular muito importante, porque é o ânion intracelular mais abundante.

III. Regulação intracelular do pH. Embora o pH sanguíneo seja comumente medido clinicamente, o pH intracelular (pH_i) tem uma importância funcional (Tabela 26-2).

A. Respostas ventilatórias

1. A ventilação é quantitativamente o mecanismo mais importante da remoção de ácidos, dada a enorme produção diária de ácido volátil comparada com a de ácido não volátil.
2. As respostas ventilatórias não podem fazer com que o pH volte ao valor 7,4 quando uma anormalidade metabólica é responsável pelo distúrbio acidobásico (a intensidade do es-

TABELA 26-2

Funções intracelulares afetadas pelo pH local

Metabolismo celular
Estrutura citoesquelética
Contratibilidade muscular
Acoplamento célula-célula
Condutância da membrana
Mensageiros intracelulares
Ativação celular, crescimento e proliferação
Regulação do volume celular
Fluxo da membrana intracelular

tímulo responsável por aumentos ou reduções da ventilação alveolar começará a diminuir à medida que o valor do pH retorna para 7,4).

3. A maior parte dos pacientes não é capaz de hiperventilar para valores abaixo de 20 mmHg.
4. É provável que o distúrbio que causa a acidose metabólica grave também afete adversamente a função muscular respiratória, comprometendo, assim, a resposta respiratória.

B. Respostas renais

1. A contribuição renal diária para a regulação acidobásica está direcionada para a conservação do bicarbonato e a excreção de íons hidrogênio.
2. Quase todo o bicarbonato filtrado deve ser reabsorvido do filtrado glomerular para manter a concentração normal do bicarbonato plasmático (25 mEq/L) e o pH plasmático.

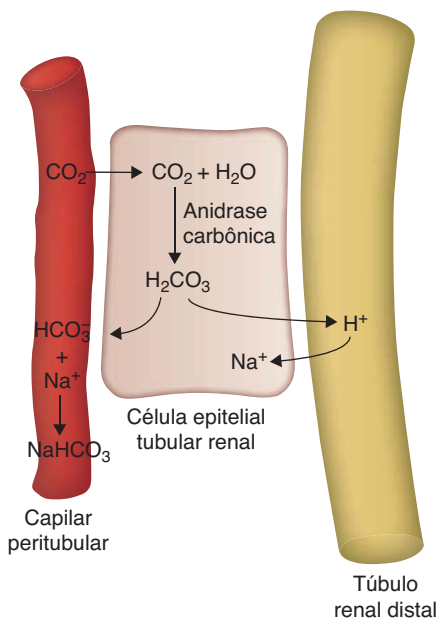


FIGURA 26-4 Representação esquemática da secreção tubular renal de íons hidrogênio, que são formados pela dissociação de ácido carbônico nas células epiteliais tubulares renais.

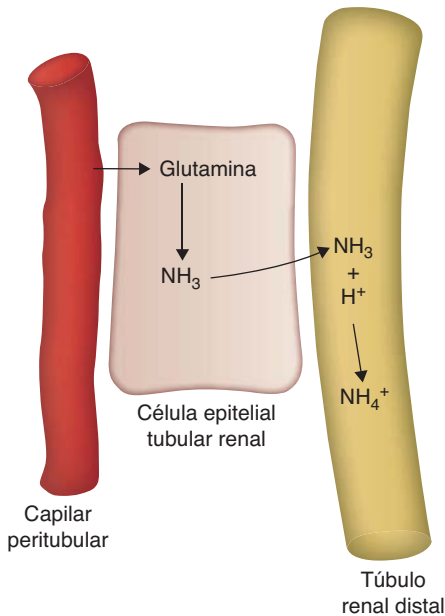


FIGURA 26-5 Amônia formada nas células epiteliais dos túbulos renais combina-se com íons hidrogênio nos túbulos renais para formar amônio.

- a. A anidrase carbônica facilita a dissociação do ácido carbônico em água e dióxido de carbono, que entram na célula tubular renal. A inibição da anidrase carbônica pela acetazolamida interfere na reabsorção dos íons bicarbonato do líquido tubular renal. Com isso, o excesso de íons bicarbonato é perdido através da urina, e a concentração plasmática de bicarbonato diminui (Fig. 26-4).
- b. Os íons hidrogênio são secretados para dentro dos túbulos renais pelas células epiteliais que revestem os túbulos renais proximais, túbulos renais distais e dutos coletores (facilitado pela aldosterona).
- c. O transporte ativo do íon hidrogênio é inibido quando o pH urinário cai abaixo de 4,0. Assim, os íons hidrogênio devem combinar com os tamponadores amônia e fosfato no lúmen tubular renal para evitar que o pH caia abaixo desse nível crítico (Fig. 26-5).

TABELA 26-3**Distinção entre acidose respiratória e metabólica *versus* alcalose**

	pH	PaCO ₂	Bicarbonato
Acidose respiratória			
Aguda	↓↓	↑↑↑	↑
Crônica	NA	↑↑↑	↑↑
Alcalose respiratória			
Aguda	↑↑	↓↓↓	↓
Crônica	NA	↓↓↓	↓↓
Acidose metabólica			
Aguda	↓↓↓	↓	↓↓↓
Crônica	↓	↓↓↓	↓↓↓
Alcalose metabólica			
Aguda	↑↑↑	↑	↑↑↑
Crônica	↑↑	↑↑	↑↑↑

PaCO₂, pressão parcial arterial de gás carbônico; ↑, aumenta; ↓, diminui; NA, nenhuma alteração.

3. O valor da regulação renal da concentração de íons hidrogênio não reside em sua rapidez, mas sim em sua capacidade para neutralizar quase completamente qualquer excesso de ácido ou alcalino que entra nos líquidos corporais.

IV. Classificação dos distúrbios acidobásicos (Tabela 26-3). Os distúrbios acidobásicos são classificados como acidose respiratória ou metabólica (pH < 7,35) ou alcalose (pH > 7,45). Um distúrbio acidobásico que resulta primariamente de alterações na ventilação alveolar é descrito como acidose ou alcalose. Um distúrbio acidobásico não relacionado a alterações na ventilação alveolar é denominado acidose ou alcalose metabólica. O termo compensação descreve as respostas renais ou ventilatórias secundárias que ocorrem como resultado do distúrbio acidobásico primário. A principal manifestação da alcalose respiratória ou metabólica é o aumento da excitabilidade do sistema nervoso periférico (tetania) e do sistema nervoso central (SNC) (convulsões).

- A. **Acidose respiratória.** Qualquer evento (fármaco ou doença) que diminui a ventilação alveolar resulta em um aumento da concentração de dióxido de carbono dissolvido no sangue (aumento da pressão parcial arterial de gás carbônico [PaCO₂]), que, por sua vez, leva à formação de ácido carbônico e íons hidrogênio. Por conven-

ção, o ácido carbônico resultante do dióxido de carbono dissolvido é considerado um ácido respiratório, e a acidose respiratória está presente quando o pH é $< 7,35$ e a PaCO_2 é > 45 mmHg.

1. A acidose, seja respiratória ou metabólica, frequentemente, tem efeitos profundos sobre muitas interações de fármacos ou enzimas no organismo, que funcionam de modo ideal apenas dentro de variações normais do pH.
2. O cenário clínico de aumento da acidose respiratória decorrente da reversão inadequada de relaxantes musculares é especialmente importante.

B. Alcalose respiratória. A alcalose respiratória está presente quando um aumento da ventilação alveolar remove dióxido de carbono suficiente do corpo para diminuir a concentração do íon hidrogênio até que o pH passa a ser $> 7,45$.

1. Uma causa fisiológica da alcalose respiratória é a hiperventilação decorrente da estimulação dos quimiorreceptores por uma pressão de oxigênio (PO_2) baixa associada a uma elevação da altitude.
2. Durante certo tempo, os rins compensam essa perda de dióxido de carbono através da excreção de íons bicarbonato em associação com íons sódio e potássio. Essa compensação renal é evidente em indivíduos que residem em grande altitude e que apresentam um pH quase normal, apesar de uma PaCO_2 baixa.
3. Uma causa frequente de alcalose respiratória aguda é a hiperventilação iatrogênica dos pulmões, como ocorre durante a anestesia.

C. Acidose metabólica

1. O distúrbio acidobásico mais comum e mais perturbador que os médicos precisam tratar é a acidose metabólica. Qualquer ácido formado no corpo, diferente do ácido carbônico formado a partir do dióxido de carbono, é considerado um ácido metabólico, e seu acúmulo resulta em acidose metabólica.
2. A acidose prejudica a contratilidade miocárdica e as respostas às catecolaminas endógenas ou exógenas.
 - a. A deterioração hemodinâmica geralmente é mínima (no estado acordado) quando o pH permanece $> 7,2$ devido a aumentos compensatórios na atividade do sistema nervoso simpático (SNS) (efeitos prejudiciais acentuados da acidose metabólica em indivíduos com disfunção ventricular esquerda ou isquemia ventricular, ou naqueles em que a atividade do SNS pode estar prejudicada, como no bloqueio adrenérgico induzido por fármacos ou na anestesia geral).
 - b. A acidose respiratória pode produzir uma disfunção miocárdica mais rápida e profunda do que a acidose metabóli-

ca, refletindo a capacidade do dióxido de carbono de difundir livremente através de membranas celulares e exacerbar a acidose intracelular.

3. A acidose metabólica aguda tem sido tratada com administração intravenosa (IV) de um tampão exógeno, geralmente o bicarbonato de sódio, na esperança de que a normalização do pH possa atenuar os efeitos prejudiciais da acidose (a eficácia do uso de bicarbonato de sódio para o tratamento da acidose metabólica é discutível).
 - a. A administração de bicarbonato de sódio aumenta a carga de dióxido de carbono dos pulmões, levando a aumentos posteriores na PaCO_2 e intracelular se a ventilação alveolar não estiver concomitantemente aumentada (estima-se que 1 mEq/kg de bicarbonato de sódio, administrado IV, produza aproximadamente 180 mL de dióxido de carbono e necessite de uma duplicação transitória da ventilação alveolar para evitar a hipercarbica).
 - b. Se a ventilação alveolar puder ser aumentada para equilibrar o aumento da carga de dióxido de carbono a partir da administração de bicarbonato de sódio (uma dose inicial em bólus de 0,5 a 1 mEq/kg), então ela pode ser útil como uma medida de temporização para ajudar a restaurar a estabilidade hemodinâmica no choque combinado com acidose metabólica grave.
4. **Acidose láctica**
 - a. A depuração normal do lactato mantém sua concentração sorológica entre 0,5 a 1,0. A maioria do lactato é depurada através do fígado, onde passa por oxidação, neoglicogênese e eventual conversão em bicarbonato (reduções graves no fluxo sanguíneo hepático, que ocorrem durante o choque, diminuirão a depuração hepática do lactato).
 - b. O ácido láctico é um ácido forte e, portanto, se dissocia quase completamente sob condições fisiológicas em um ânion lactato e um íon hidrogênio (antes se pensava que ocorria principalmente durante a glicólise anaeróbia, mas não era reconhecido, pode se formar sob condições nomóxicas).
 - c. No paciente criticamente doente, a produção de lactato pode aumentar enquanto a depuração do lactato está prejudicada, podendo ocorrer uma acidose láctica. Exames *point-of-care*, ou de resultados rápidos, permitem que sejam feitas determinações praticamente instantâneas de lactato na sala de cirurgia e na unidade de terapia intensiva (UTI). Um lactato sorológico $> 1,5$ mmol/L na internação do paciente é um preditor independente de mortalidade em pacientes criticamente enfermos.

TABELA 26-4
Eletrolitos no plasma e soluções cristalóides comumente disponíveis

Solução	Na	Cl	K	Ca	Mg	Lactato	Acetato	Gluconato	pH	mOsm
	(mEq/L)									
Plasma	144	107	5	2	1,5				7,4	290
SF	154	154							5,5	308
RL	130	109	4	3		28			6,5	273
Plasma-Lyte	140	98	5		3		27	23 (mmol)	7,4	294
Ionolyte	137	110	4		1,5		34		7,4	287

mOsm, osmolaridade; SF, solução fisiológica; RL, Ringer lactato.

5. A **acidose de diluição** ocorre quando o pH plasmático está diminuído pela expansão do volume extracelular com soluções contendo cloreto, tais como o soro fisiológico (Tabela 26-4). Clinicamente, a acidose metabólica hiperclorêmica pode acompanhar a infusão de grandes volumes de solução fisiológica (SF) isotônica.
6. **Diagnóstico diferencial da acidose metabólica**
 - a. O excesso de bases (EB) é definido como a quantidade de ácido ou base forte para voltar ao pH plasmático de 7,4, assumindo que a PaCO_2 é de 40 mmHg na presença de normotermia. O EB é calculado (não medido) por meio de analisadores modernos de gases sanguíneos a partir de algoritmo com base em HCO_3^- e pH medidos.
 - b. Na acidose ou alcalose respiratória aguda isolada, o EB não deve mudar (valor normal = 0).
7. **Ânion gap**
 - a. O cálculo do ânion gap pode ajudar na avaliação dos distúrbios acidobásicos. O ânion gap é um valor derivado com base no princípio da neutralidade eletroquímica, de tal modo que a soma das cargas positivas (catiônicas) em uma solução deve ser igual à soma das cargas negativas (aniônicas).
 - b. Sob circunstâncias normais, a concentração do cátion predominante (sódio) excede a concentração de ânions predominantes combinados (cloreto e bicarbonato) [ânion gap = $\text{Na}_+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$] em 9 a 13 mEq/L.
 - c. O termo **ânion gap** refere-se apenas à diferença de concentração entre os ânions e cátions tradicionalmente medida.

TABELA 26-5**Causas da acidose metabólica****Ânion gap aumentado**

- Acidose lática
- Cetoacidose
- IRC (acúmulo de sulfatos, fosfatos, ureia)
- Intoxicação: ácidos orgânicos (salicilatos, etanol, metanol, formaldeído, etilenoglicol, paraldeído), INH, sulfatos, metformina
- Rabdomiólise maciça

Ânion gap normal

- Acidose hiperclorêmica (administração SF excessiva)
- Diarreia (perda de bicarbonato de longa duração)
- Fistula pancreática
- Acidose tubular renal
- Intoxicação: cloreto de amônio, acetazolamida, tolueno

IRC, insuficiência renal crônica; SF, solução fisiológica; INH, insulina inalada.

- d. A acidose metabólica é mais frequentemente associada com um aumento do ânion gap (Tabela 26-5).
8. **Abordagem simplificada da acidose metabólica de etiologia incerta.** Quando a causa de uma acidose metabólica não está clara, faz-se a mensuração do lactato sérico, da ureia nitrogenada no sangue (BUN), da creatinina (Cr) e da glicose (se isso não identificar a etiologia da acidose, envie o soro para a toxicologia para medir salicilatos, metanol e etilenoglicol).
- D. A **alcalose metabólica**, muitas vezes, é iatrogênica. As causas incluem vômitos com perda excessiva de ácido hidrocloreídrico, aspiração nasogástrica, administração crônica de diuréticos, hipoalbuminemia e secreção excessiva de aldosterona.

V. Compensação dos distúrbios acidobásicos

- A. A acidose respiratória é compensada dentro de 6 a 12 horas pelo aumento da secreção renal de íons hidrogênio, com um aumento resultante na concentração plasmática de bicarbonato.
1. Após alguns dias, o pH será normal apesar da persistência de uma PaCO_2 aumentada.
 2. A correção súbita de uma acidose respiratória crônica através de uma hiperventilação iatrogênica pode resultar em alcalose metabólica aguda, porque o aumento do bicarbonato plasmático não é prontamente eliminado pelos rins.
- B. A alcalose respiratória é compensada pela redução da reabsorção de íons bicarbonato dos túbulos renais. Com isso, mais íons bicarbonato são excretados na urina, o que reduz a concentração plasmática do bicarbonato, e o pH volta ao normal, independentemente da persistência de uma PaCO_2 mais baixa.
- C. A acidose metabólica estimula a ventilação alveolar, que causa uma rápida remoção do dióxido de carbono do organismo e diminui a concentração de íons hidrogênio em direção ao valor normal (a compensação é apenas parcial, porque o pH permanece um pouco abaixo do normal).
- D. A alcalose metabólica diminui a ventilação alveolar, o que, por sua vez, causa acúmulo do dióxido de carbono e aumento subsequente na concentração de íons hidrogênio. Assim como na acidose metabólica, a compensação respiratória para a alcalose metabólica é apenas parcial.
1. Durante o vômito prolongado, pode ocorrer perda excessiva de íons cloreto junto com sódio e potássio (os rins preferencialmente preservam os íons sódio e potássio, e a urina torna-se paradoxalmente ácida).
 2. A presença de uma acidúria paradoxal indica depleção eletrolítica.

TABELA 26-6**Manejo de α -Stat versus pH-Stat durante a hipotermia**

	α-Stat	pH-Stat
Dióxido de carbono adicionado ao oxigenador	Não	Sim
Função enzimática	Quase normal	Diminuída
Fluxo sanguíneo cerebral	Normal	Aumentada
Necessidade de correção da temperatura gasosa	Não	Sim
Curva de dissociação Hb-O ₂	Desvio acentuado para a esquerda	Desvio menos acentuado para a esquerda

Hb, hemoglobina; O₂, oxigênio.

VI. Efeitos da temperatura sobre o estado acidobásico (Tabela 26-6)

- A. Quando o sangue é resfriado, o dióxido de carbono torna-se mais solúvel (a pressão parcial do dióxido de carbono diminuirá com a queda da temperatura).
 1. A magnitude dessa alteração é de aproximadamente 4,5% a cada °C e tende a aumentar o pH.
 2. Essas alterações provavelmente são insignificantes dentro da variação fisiológica da temperatura, mas são importantes quando se interpretam os valores da gasometria, bem como os dados acidobásicos durante o resfriamento induzido na circulação extracorpórea.
- B. **Manejo do pH-stat**
 1. Durante condições hipotérmicas, o pH do sangue está aumentado, e a pressão do gás carbônico (PCO₂) está aumentada. A estratégia do pH-stat busca o retorno ao normal do pH e da PCO₂ do sangue hipotérmico.
 2. A correção da temperatura de amostras de gás sanguíneo é necessária para interpretar os valores obtidos a partir de um paciente hipotérmico, medido a 37° C.
- C. **Manejo de α -stat.** A estratégia α -stat visa a replicar a alcalinização do sangue que ocorre durante o resfriamento em mamíferos pecilotérmicos.

Fisiologia do sangue e da hemostasia

- I. **Introdução.** A compreensão da fisiologia da coagulação e das interações sanguíneas é importante na determinação do risco de sangramento pré-operatório de pacientes e no manejo da terapia hemostática no período perioperatório. No centro da hemostasia, está a capacidade de gerar a trombina, uma protease serina, e o papel subsequente para a trombina na ativação de fatores adicionais de coagulação (Figs. 27-1 e 27-2). O manejo perioperatório da hemostasia também requer consideração da hipercoagulabilidade pós-operatória que pode se seguir.
- II. **Hemostasia e história (ver Figs. 27-1 e 27-2) (Tabela 27-1)**
 - A. **Iniciação da coagulação.** A iniciação da coagulação por atividades procoagulantes tem sido separada tradicionalmente em vias extrínseca, intrínseca e comum (uma melhor compreensão das complexas interações criou uma melhor integração conceitual dessas vias). Após a lesão tissular e a ruptura do endotélio vascular, a ativação da hemostasia ocorre por expressão do fator tissular (FT) na camada basal subendotelial dos vasos sanguíneos. Como parte da ativação, existem também verificações e oscilações no sistema para impedir a ocorrência de um efeito pró-trombótico grave.
 - B. **Propagação da coagulação.** As plaquetas ampliam ainda mais ou potencialmente iniciam a formação do coágulo no local da lesão vascular. As células inflamatórias contêm moléculas de adesão para facilitar a ligação nos vasos sanguíneos de fluxo rápido. A ativação das plaquetas pela trombina amplifica ainda mais a formação do coágulo por múltiplos mecanismos. Na ausência do fator VIIIa ou do fator IXa, como é observado clinicamente na hemofilia A ou B, o início da coagulação é normal, mas a amplificação/propagação está alterada. Pacientes com hemofilia coagulam, mas desenvolvem sangramento nos músculos e nas articulações devido à baixa expressão de FT.

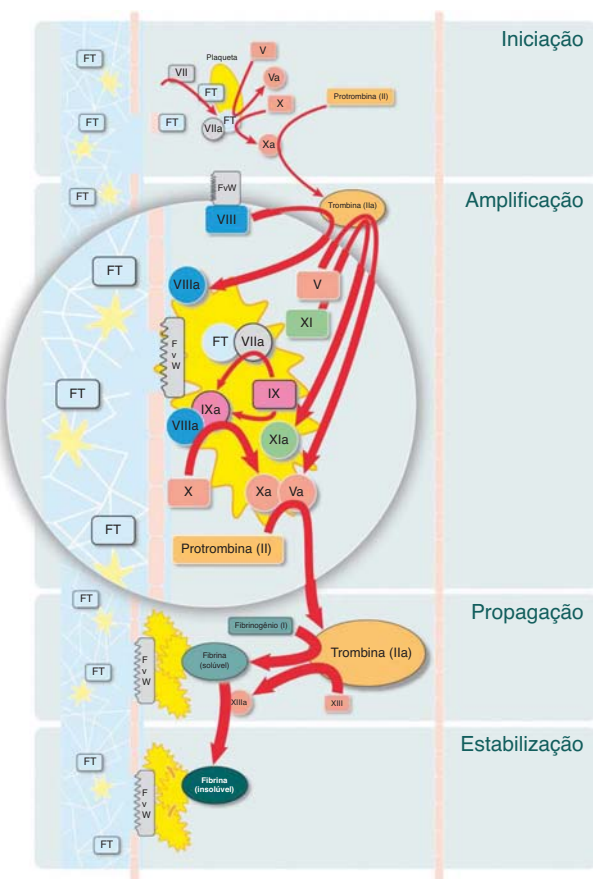


FIGURA 27-1 Iniciação, amplificação, propagação e estabilização da hemostasia e formação do coágulo. Isso descreve a complexidade do processo de coagulação e ilustra a interação entre os fatores de coagulação e as células da superfície das plaquetas no que tem sido descrito como modelo celular de hemostasia. Quatro estágios sequenciais e inter-relacionados incluem iniciação, amplificação, propagação e estabilização, como demonstrado. Esse modelo também combina múltiplos aspectos do clássico modelo da cascata de coagulação, bem como explica aspectos adicionais da hemostasia que o clássico modelo acelular não explica. (Modificada de Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:41-48.)

TABELA 27-1**Níveis plasmáticos, meias-vidas de fatores de coagulação**

Fator	Nível (μM)	Meia-vida (h)
Fibrinogênio	7,6	72-120
Protrombina	1,4	72
Fator V	0,03	36
Fator VII	0,01	3-6
Fator VIII	0,00003	12
Fator IX	0,09	24
Fator X	0,17	40
Fator XI	0,03	80
Fator XIII	0,03	120-200
FvW	0,03	10-24
Proteína C	0,08	10
Proteína S	0,14	42
Antitrombina	2,6	48-72

FvW, fator de von Willebrand.

Modificada de Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg*. 2009;108:1433-1446.

- quentemente ocorrem no pós-operatório, o fibrinogênio é um reagente de fase aguda.
- b. Em pacientes com hemofilia e outras anormalidades de sangramento, ocorrem níveis mais baixos de geração de trombina, e, como resultado, a formação de coágulos é alterada. Por esse motivo, os hemofílicos comumente sangram nas articulações.
 3. **Níveis de fatores críticos para hemostasia.** Uma questão crítica é que os níveis de fibrinogênio, de plaquetas e de outras proteínas da coagulação são necessários para otimizar a hemostasia em pacientes cirúrgicos (muitos recomendam tratar níveis de fibrinogênio se eles caírem abaixo de 1,0 g/L [100 mg/dL]).
 4. **Papel do fator XIII.** O fator XIII tem um papel importante na fase terminal da cascata de coagulação que promove a formação de polímeros cruzados de fibrina e produção de tampão hemostático estável.
 5. **Papel das plaquetas e do fator de von Willebrand.** As plaquetas aderem aos locais da lesão vascular e uma à outra por efei-

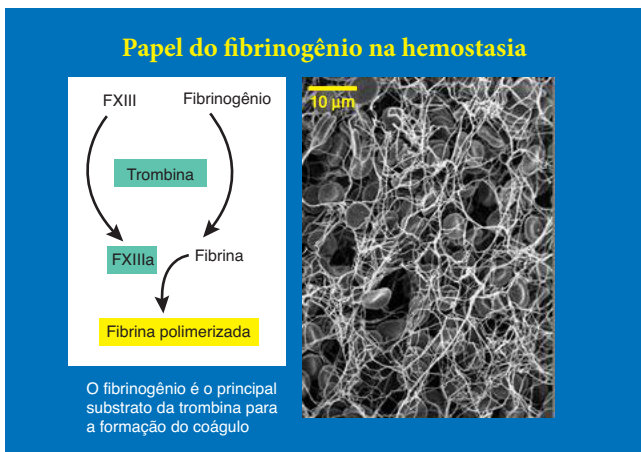


FIGURA 27-3 O fibrinogênio é convertido em fibrina, que é polimerizada pela ação da trombina. A eletromicrografia mostra um coágulo de fibrina com hemácias aprisionadas. As plaquetas também são críticas para a formação da fibrina, mas elas têm 8 a 10 microns e não são visíveis na foto. Os receptores do fibrinogênio na superfície das plaquetas (chamados receptores IIb/IIIa) facilitam a formação da rede de fibrina. O fator XIII, uma transglutamase, também é importante para que a reação cruzada do coágulo de fibrina crie um coágulo mais forte, que é resistente à fibrinólise. (Modificada de Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg*. 2009;108:1433-1446.)

tos diretos e indiretos, que são parte de um mecanismo celular complexo necessário para a hemostasia.

- a. Após uma lesão vascular, a superfície subendotelial é exposta e então se liga ao FvW, que é sintetizado no endotélio e é crítico para a adesão das plaquetas nas artérias e arteríolas que têm alta taxa de cisalhamento.
- b. As plaquetas provêm uma superfície de membrana catalítica para mais geração de trombina e formação de coágulo.
- c. Quando ativadas, as plaquetas também podem formar trombos oclusivos nas doenças cardiovasculares que resultam em infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) ou outras síndromes isquêmicas agudas de outros órgãos.

TABELA 27-2**Proteínas endoteliais e mediadores da hemostasia**

ADAMTS-13
 Receptor endotelial da proteína C
 Glicocálix
 Sulfato de heparina
 Óxido nítrico
 Inibidor do ativador do plasminogênio-1
 Prostaciclina
 Proteína C
 Proteína S
 Trombomodulina
 Fator tissular
 Inibidor da via do fator tissular
 Ativador do plasminogênio tissular (t-PA)
 FvW

ADAMTS-13, uma desintegrina e metaloprotease com um motivo trombospondina tipo 1, membro 13; fvW, fator de von Willebrand; t-PA, plasminogênio tecidual. O dano endotelial após uma lesão vascular ou respostas inflamatórias iniciam uma série de respostas pró-coagulantes que inclui a liberação de FT, FvW, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)-1 e receptores ativados por protease (PARs).

- C. **Regulação endotelial da coagulação** (ver Fig. 27-2). O endotélio vascular fornece uma extensa interface que é crítica para ambas as funções, anticoagulante e procoagulante, como mostrado.
1. As forças de cisalhamento aumentadas e o fluxo através do endotélio liberam importantes agentes de anticoagulação (Tabela 27-2).
 2. A ativação endotelial também fornece anticoagulação pela liberação do ativador tissular do plasminogênio (plasminogênio tecidual [t-PA]) dos depósitos endoteliais.
 3. Esse equilíbrio complexo da hemostasia continua e é regulado constantemente por muitos desses mecanismos, a fim de localizar a hemostasia no local da lesão vascular por meio dessa grande quantidade de mecanismos regulatórios.
- D. **A antitrombina, a proteína C e a proteína S** são importantes proteases da serina que exercem atividades anticoagulantes e anti-inflamatórias (a proteína C ativada se liga à proteína S, e juntas elas agem como um anticoagulante importante pela inibição do fator Va e do fator VIIIa).

III. Inflamação e coagulação: um elo importante. A coagulação está ligada próxima às respostas inflamatórias (iniciação hemostática, ativa-

ção de contato e outras vias que amplificam as respostas inflamatórias e podem produzir coletivamente dano a órgão-alvo no processo da sua função normal como mecanismo de defesa do hospedeiro).

- A. A lesão cirúrgica e a ativação adicional que podem ocorrer após um *bypass* cardiopulmonar produzem respostas inflamatórias iniciadas pelo contato do sangue com a vasculatura danificada e outros circuitos extracorpóreos não endoteliais.
- B. Em pacientes de trauma e de cirurgia vascular, a lesão de isquemia-reperusão de órgãos também pode ocorrer.

IV. Testes de coagulação

- A. Os dois testes mais usados em condições perioperatórias, além das contagens sanguíneas, incluem o tempo de protrombina (TP), usado para avaliar a cascata de coagulação extrínseca, e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), usado para avaliar a via intrínseca do sistema clássico de coagulação.
 - 1. O tempo de coagulação é afetado por reduções nos fatores VII, X e V, e a protrombina é usada para medir o efeito da varfarina e de outros agentes com atividade antagonista da vitamina K ou as consequências da atividade sintética diminuída resultante da disfunção hepática.
 - a. Embora o TP seja usado comumente para rastreamento da coagulação perioperatória, o seu uso e os valores-alvo ainda são controversos e, frequentemente, baseiam-se em consenso, em vez de em dados de suporte.
 - b. A hemostasia clínica pode não ser avaliada adequadamente apenas com o TP, como é aparente em pacientes com hemofilia que têm deficiência isolada do fator VIII ou IX, independentemente de TPs normais.
 - 2. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) é outro teste de coagulação amplamente usado que avalia a cascata intrínseca de coagulação. O TTPa é usado para monitorar doses menores de heparina não fracionada (HNF) (até ~1,0 unidades/mL). Em concentrações mais altas de heparina usadas durante cirurgia cardíaca, é usado o tempo de coagulação ativado (TCA).
- B. Embora estes testes de coagulação sejam usados para avaliar o sangramento, eles apenas examinam componentes específicos da cascata global de coagulação e podem não ser úteis para determinar a causa exata da coagulopatia.
- C. Os testes viscoelásticos do sangue total, incluindo tromboelastografia e tromboelastometria, fornecem múltiplas percepções na interação dos fatores de coagulação e permitem a avaliação das características individuais de qualquer ramo individual da hemostasia ou a monitorização global da coagulação (amplamente usada

em condições perioperatórias ou de trauma). As variáveis tromboelastométricas comumente usadas incluem o tempo de coagulação (início em segundos), tempo de formação do coágulo (velocidade inicial de polimerização da fibrina em segundos), ângulo (α ; em graus), firmeza máxima do coágulo (em milímetros) e tempo de lise (em segundos, usado para diagnóstico de lise prematura ou hiperfibrinólise).

- V. Alterações perioperatórias na coagulação. Em pacientes cirúrgicos, há múltiplos eventos perioperatórios que influenciam a função hemostática e produzem coagulopatia. As lesões vascular e tissular são contribuintes importantes ao sangramento, mas, com hemorragia significativa e reanimação com cristaloídes/coloídes, pode ocorrer uma coagulopatia dilucional resultante de reduções significativas na contagem de plaquetas/trombocitopenia e deficiência de fatores.**
- VI. Terapia hemostática. As hemácias e os fatores hemostáticos, que incluem plasma/plasma fresco congelado (PFC), concentrado de plaquetas e crioprecipitados, são usados quando ocorre sangramento. No pós-operatório, há um importante estado anabólico que aumenta os fatores hemostáticos por vários dias (cria uma resposta hipercoagulável, procoagulante). Isso é essencial à prática atual do uso de anticoagulação para profilaxia pós-operatória de tromboembolia venosa (TEV) devido ao potencial trombótico aumentado no pós-operatório.**
- A. Hipercoagulabilidade pós-operatória.** O complexo equilíbrio na função hemostática pode ser prontamente alterado em condições pós-operatórias. Embolia e outros eventos trombóticos que ocorrem localmente no lugar de uma placa aterosclerótica podem resultar em infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi). Anormalidades presentes em pacientes com câncer também podem iniciar a coagulação e outros eventos pró-trombóticos que aumentam o risco de TEV.
1. Deficiências congênitas de fatores de coagulação ou polimorfismos de proteínas críticas, incluindo hemofilia A ou B, FvW, antitrombina, proteína C, proteína S, fator V de Leiden e protrombina (polimorfismos), podem se apresentar como sangramentos ou trombose.
 2. Ausência adquirida ou congênita das proteínas anticoagulantes reduz a formação normal e a regulação de coágulos. Os pacientes não tratados estão em maior risco de TEV, incluindo embolia pulmonar (EP).
 3. Uma ocorrência mais comum é a síndrome antifosfolípide, que é causada pelo anticoagulante lúpico, que é um anticorpo que se

liga ao fosfolípídeo (os pacientes podem apresentar TP e TTPA prolongados, mas, na verdade, são hipercoaguláveis).

- B. **Coagulação intravascular disseminada** (CIVD) é um distúrbio de coagulação que ocorre quando a ativação patológica dos sistemas hemostáticos ocorre após lesão tissular importante (trauma, sepse).
1. A ativação do sistema de coagulação ocorre; contudo, múltiplos mecanismos anticoagulação endotelial e circulante que são parte dos mecanismos hemostáticos são incapazes de inibir a formação sistêmica da trombina (deposição microvascular de coágulo/fibrina e microangiopatia trombótica).
 2. As plaquetas também são ativadas, resultando em uma coagulopatia hemorrágica ou um estado procoagulante. A trombocitopenia ocorre na CIVD, mas a causa mais comum de trombocitopenia perioperatória é o efeito dilucional após a reposição de volume.
 3. A estratégia atual para tratar a coagulopatia da transfusão maciça diante de trauma e cirurgia inclui a administração de plaquetas e outros fatores de coagulação (plaquetas, PFC e/ou crioprecipitado).

Produtos e componentes do sangue

I. Introdução

- A. Milhões de componentes sanguíneos são transfundidos anualmente, especialmente em pacientes cirúrgicos e de trauma (o benefício/risco das transfusões se tornaram parte do consentimento informado).
- B. A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI, do inglês *transfusion-related acute lung-injury*) seguida por reações hemolíticas da transfusão são as causas mais comuns de mortalidade e morbidade associadas com transfusões.
 - 1. As decisões de transfundir requerem considerações clínicas múltiplas, incluindo fatores de risco, comorbidades, estabilidade hemodinâmica e velocidade do sangramento.
 - 2. Diretrizes e algoritmos da transfusão para o manejo do sangramento em pacientes cirúrgicos estão disponíveis. Múltiplos fatores de risco são importantes quando são considerados pacientes em risco de sangramento (Tabelas 28-1 e 28-2).

II. Terapia de transfusão para sangramento. O sangramento crítico em situação perioperatória requer reposição de volume (cristaloide, colóide, hemácias) (nenhum desses fornece fatores de coagulação ou plaquetas e, assim, o seu uso pode exacerbar a coagulopatia). O sangramento grave requer o uso de plasma fresco congelado (PFC), de plaquetas, de crioprecipitado e de concentrado de fator (p. ex., concentrados de fibrinogênio e de complexo de protrombina), para restaurar os níveis circulantes de fatores hemostáticos. Após terapia de transfusão maciça, hipotermia e acidose (temperatura e pH) devem ser monitorados e corrigidos durante qualquer transfusão em andamento.

A. Hemácias

- 1. Não há um nível de hemoglobina (Hb) mínimo aceitável que possa ser aplicado a todos os pacientes quando se decide transfundir hemácias. Na anemia aguda, mecanismos compensa-

TABELA 28-1**Preditores de sangramento pós-operatório: cirurgia cardiotorácica**

Idade avançada

Pequeno tamanho corporal ou anemia pré-operatória (baixo volume de hemácias)

Fármacos antiplaquetários e antitrombóticos

Cirurgia prolongada (tempo de BCP) – alta correlação com tipo de SO

Cirurgia de emergência

Outras comorbidades (ICC, DPOC, HAS, DVP, insuficiência renal)

BCP, *bypass* cardiopulmonar; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HAS, hipertensão arterial sistêmica; SO, sala de cirurgia; DVP, doença vascular periférica.

De Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the STS and the SCA Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:S27-S86.

tórios que aumentam o débito cardíaco (DC) e melhoram o transporte de oxigênio dependem da reserva cardiovascular do paciente. Em pacientes cirúrgicos com insuficiência cardíaca (IC) e/ou lesões com restrição ao fluxo, a compensação durante a anemia aguda pode ser limitada.

2. A decisão de transfundir deve incluir múltiplos fatores (volume intravascular, se o paciente tem sangramento ativo, e a necessidade de melhora no transporte de oxigênio).
 - a. A Força Tarefa da Sociedade Americana de Anestesiologia para Transfusão de Sangue no Perioperatório observou, nas suas recomendações, que a transfusão de hemácias deve ser administrada geralmente quando a concentração de Hb é baixa (p. ex., < 6 g/dL em um paciente jovem, saudável), especialmente quando a anemia é aguda.
 - b. As hemácias, em geral, são desnecessárias quando a concentração de Hb é maior do que 10 g/dL.
 - c. Os gatilhos da Hb para transfusão não são tidos como absolutos; pacientes com doença cardíaca significativa devem ser transfundidos se aparecerem sinais ou sintomas de oxigenação miocárdica inadequada.

B. Lesões de armazenamento das hemácias

1. As hemácias desenvolvem uma complexa série de alterações bioquímicas e metabólicas durante o armazenamento em um banco de sangue. À medida que o sangue envelhece, as hemácias sofrem alterações na forma, com aumento da fragilidade.

TABELA 28-2**Indicações baseadas em evidência para transfusão de hemácias, de plaquetas, de plasma fresco congelado e de crioprecipitado segundo as diretrizes no contexto perioperatório**

1. Os riscos de sangramento em pacientes cirúrgicos são determinados por extensão e tipo de cirurgia, capacidade de controlar o sangramento, taxa esperada de sangramento e desfechos do sangramento não controlado
2. As transfusões de hemácias não devem ser ditadas por um único “gatilho” de Hb, mas ser baseadas no risco de cada paciente individual desenvolver complicações de oxigenação inadequada. As transfusões de hemácias raramente estão indicadas quando a concentração de Hb está > 10 g/dL e estão quase sempre indicadas quando está < 6 g/dL. As indicações para transfusão autóloga podem ser mais liberais do que para transfusão alogênica
3. A transfusão profilática de plaquetas é ineficaz quando a trombocitopenia é causada por destruição aumentada das plaquetas. Pacientes cirúrgicos com sangramento microvascular geralmente precisam de transfusão de plaquetas, se a contagem de plaquetas estiver < 50.000 plaquetas/ μ L e raramente é feita a transfusão se a contagem de plaquetas estiver > 100.000 plaquetas/ μ L
4. O PFC está indicado para reversão urgente da terapia com varfarina, para correção de deficiências conhecidas de fatores de coagulação para as quais concentrados específicos estão indisponíveis, e para correção de sangramento microvascular quando os TPs e TTPas são $> 1,5$ vezes o normal. O PFC não está indicado para aumentar o volume plasmático ou a concentração de albumina
5. O crioprecipitado deve ser considerado em pacientes com doença de von Willebrand não responsiva à desmopressina, pacientes com sangramento e doença de von Willebrand e pacientes com sangramento e níveis de fibrinogênio < 80 a 100 mg/dL

Hb, hemoglobina; PFC, plasma fresco congelado; TPs, tempos de protrombina; TTPas, tempos de trombotoplastina parcial ativada.

Diretrizes práticas para transfusão sanguínea perioperatória e terapias adjuvantes: um relatório atualizado da American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105:198-208.

2. Devido à maior interação entre hemácias-células endoteliais, lipídeos biorreativos e outras substâncias são liberados, podendo iniciar respostas inflamatórias que levam a TRALI.
- C. Armazenamento de hemácias e parâmetros de oxigenação tissular**
1. A transfusão de hemácias é usada terapeuticamente para aumentar a capacidade de transporte de oxigênio do sangue e, assim, melhorar o fornecimento de oxigênio aos tecidos.

2. O real impacto da idade das hemácias armazenadas no desfecho do paciente permanece em questão, mas uma resposta deve surgir desses estudos clínicos em andamento.
- D. **Plasma/PFC** são usados para repor volume e fatores de coagulação durante a transfusão maciça (Tabela 28-3).
1. O PFC é usado para tratar o sangramento devido às coagulopatias que estão associadas com um prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou TP/coeficiente internacional normalizado maior do que 1,5 vezes o normal.
 2. Quando o PFC é indicado, ele deve ser administrado em uma dose calculada, para atingir um mínimo de 30% da concentração do fator plasmático (10 a 15 mL/kg de PFC resultará

TABELA 28-3**Indicações de transfusão de plasma**

1. Manejo do sangramento ou para prevenir sangramento antes de um procedimento invasivo urgente em pacientes que requerem reposição de múltiplos fatores de coagulação
2. Pacientes transfundidos maciçamente que têm deficiências de coagulação clinicamente significativas e hipovolemia
3. Pacientes em terapia com varfarina com sangramento ou que necessitam ser submetidos a um procedimento invasivo antes que a vitamina K possa reverter os efeitos da varfarina ou que precisam apenas de reversão transitória dos efeitos da varfarina
4. Para transfusão ou troca de plasma em pacientes com PTT e alguns casos de síndrome hemolítico-urêmica
5. Manejo de pacientes com deficiências específicas de fator de coagulação, congênitas ou adquiridas, para as quais não estão disponíveis concentrados de coagulação específicos
6. Manejo de pacientes com raras deficiências de proteínas plasmáticas específicas, quando produtos recombinantes ou produtos purificados não estão disponíveis
7. O PFC é o produto de escolha para pacientes que requerem especificamente a reposição de fatores de coagulação lábeis ou outras proteínas com má estabilidade de armazenamento, porque os outros produtos plasmáticos podem ser deficientes nesses fatores durante o armazenamento do líquido; deficiências devidas a consumo/hemodiluição raramente caem a níveis que são tratados inadequadamente com componentes não PFC; a consulta com um hematologista especialista em transfusão é recomendada para ajuda com indicações

PFC, plasma fresco congelado; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica.

geralmente em uma elevação da maioria das proteínas de coagulação em 25 a 30%).

3. O plasma é usado de maneira excessiva em cirurgia, mais frequentemente devido à natureza empírica da terapia de transfusão.
 - a. A causa mais comum de sangramento após cirurgia é a disfunção plaquetária.
 - b. O TP e o TTPa, que são amplamente usados para avaliar sangramento, nunca demonstraram refletir a causa de sangramento em pacientes cirúrgicos.
 4. Transfusões plasmáticas, como todos os produtos sanguíneos, têm o potencial para efeitos adversos (sobrecarga circulatória associada à transfusão, TACO).
- E. **Plasma tratado com solvente** é o plasma humano concentrado que foi tratado com solventes/detergentes (S/D) (mata certos vírus e minimiza o risco de graves transmissões viróticas) e parece reduzir o risco de TRALI. Esse produto é indicado para reposição de múltiplos fatores de coagulação (a administração é baseada na compatibilidade do grupo sanguíneo ABO).
- F. **Crioprecipitado** contém quantidades terapêuticas do fator VIII: C, fator XIII, fator de von Willebrand (fvW) e fibrinogênio.
1. O crioprecipitado é usado não apenas para aumentar os níveis de fibrinogênio depletados por hemorragia maciça ou coagulopatia, mas também para o tratamento de deficiência congênita ou adquirida de fator XIII.
 2. Uma unidade de crioprecipitado por 10 kg de peso corporal aumenta o fibrinogênio plasmático em cerca de 50 a 70 mg/dL na ausência de consumo continuado ou sangramento maciço. O nível hemostático mínimo de fibrinogênio é tradicionalmente sugerido em cerca de 100 mg/dL (níveis normais de fibrinogênio são de 200 mg/dL ou mais).
 3. Como o crioprecipitado não contém fator V, ele não deve ser a única terapia de reposição para coagulopatia intravascular disseminada (CIVD).
 4. O crioprecipitado foi retirado de muitos países europeus devido à preocupação com a segurança, primariamente a transmissão de patógenos (em vez disso, preparações comerciais de fibrinogênio estão disponíveis para terapia de reposição de fibrinogênio).
- G. **Concentrado de plaquetas**
1. As plaquetas que são usadas clinicamente são concentrados acumulados de doador aleatório ou aférese de doador único e podem ser armazenados por até cinco dias.

2. Em pacientes clínicos, uma contagem de plaquetas de $10.000/\mu\text{L}$ é um limiar típico para transfusão profilática de plaquetas (a contagem normal de plaqueta varia de 150.000 a 400.000 plaquetas por μL). A contagem de plaquetas para transfusões terapêuticas, para controlar ou prevenir sangramento com trauma ou procedimentos cirúrgicos, requer um gatilho de transfusão maior de $100.000/\mu\text{L}$, para procedimentos neurocirúrgicos, e entre $50.000/\mu\text{L}$ e $100.000/\mu\text{L}$, para outros procedimentos invasivos ou trauma.
 3. Ainda há um risco significativo de infecção bacteriana com a administração de plaquetas, porque elas são armazenadas a 22°C , em vez dos 4°C usados para o armazenamento de hemácias.
- H. **Aloimunização.** Um receptor imunocompetente frequentemente desenvolve respostas imunes variáveis ao agente transfundido, que inclui a doença do enxerto contra o hospedeiro. Múltiplos outros antígenos que geralmente não são testados para plaquetas podem ser responsáveis por aloimunização.
- I. **Leucorredução.** As plaquetas leucorreduzidas e os produtos de hemácias diminuem o risco de aloimunização. A transmissão de citomegalovírus (CMV) é reduzida por meio da diminuição da carga de leucócitos, e como resultado, também há uma redução nas reações febris de transfusão.

III. A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma complicação potencialmente fatal que ocorre, em geral, após um transplante de medula óssea ou célula-tronco, ou após a transfusão de plaquetas, na qual leucócitos viáveis do doador consideram o receptor como um estranho, produzindo uma resposta inflamatória aguda, bem como lesão aos órgãos e tecidos, atacando o organismo do receptor (irradiação γ é realizada para prevenção da DECH).

IV. Indicações para transfusão de plaquetas e gatilhos para transfusão

- A. Em pacientes clínicos, com frequência, é descrito um gatilho para transfusão de plaquetas de aproximadamente 10.000 plaquetas/ μL em esforços para prevenir sangramento (embora os dados e estudos prospectivos para avaliar os efeitos da dose de plaqueta na hemostasia e as taxas de uso de plaqueta para manejo perioperatório frequentemente se baseiem em diretrizes de consenso, e não em estudos clínicos).
- B. Há três áreas importantes de controvérsia a respeito do uso de transfusão de plaquetas sem sangramento ativo. Primeiro, a dose ideal profilática de plaquetas para prevenir o sangramento trombocitopênico, mesmo em pacientes clínicos, não é bem conhecida. Segundo, o limiar exato da contagem de plaquetas que requer trans-

fusão não é conhecido. Finalmente, não se sabe se a transfusão profilática de plaquetas é superior à transfusão terapêutica de plaquetas em pacientes cirúrgicos.

1. Na maioria dos pacientes cirúrgicos, há poucos dados para suportar as transfusões profiláticas de plaquetas; as exceções são a coagulopatia por transfusão maciça e certos procedimentos fechados nos quais o sangramento pode ser altamente problemático, como a hemorragia intracraniana.
2. Trombocitopenia dilucional ocorre frequentemente como uma manifestação precoce da transfusão maciça.

C. Contagem de plaquetas para cirurgia e procedimentos invasivos

1. Para cirurgia ou após trauma, as recomendações de especialistas sugerem que uma contagem de plaquetas maior ou igual a 50.000/ μL pode ser mantida (poucos dados apoiam essas recomendações).
2. Em pacientes neurocirúrgicos ou pacientes com sangramento intracerebral e para procedimentos neurocirúrgicos, as recomendações de especialistas sugerem que as contagens de plaquetas devam ser mantidas acima de 100.000/ μL .
3. Com contagens de plaquetas entre 50.000 e 100.000/ μL , as decisões clínicas de transfundir plaquetas devem ser baseadas no tipo de cirurgia, no trauma, no volume de sangramento, no risco de sangramento, no uso de inibidores de plaquetas e em outras potenciais anormalidades de coagulação.
4. Se houver disfunção plaquetária diante de trauma ou cirurgia, as transfusões de plaquetas podem ser necessárias, mesmo na presença de uma contagem normal de plaquetas.
5. **Compatibilidade ABO**
 - a. Os antígenos das hemácias são expressos nas plaquetas, e as plaquetas incompatíveis ABO têm recuperação da contagem de plaqueta pós-transfusão reduzida, mas sobrevida normal das plaquetas.
 - b. Pacientes que recebem plaquetas incompatíveis ABO se tornam refratários à transfusão adicional de plaquetas em uma taxa maior do que os receptores compatíveis ABO, porque a sensibilização produz antígeno leucocitário anti-humano (HLA) e aloanticorpos específicos das plaquetas.

V. Concentrados de proteína purificada

- A. Concentrados de fibrinogênio.** O fibrinogênio é uma proteína de coagulação crítica (o crioprecipitado é administrado rotineiramente como fonte de fibrinogênio). A administração de concentrado de fibrinogênio em pacientes com hipofibrinogenemia e com CIVD deve ser evitada.

- B. **Concentrados de complexo protrombínico** são recomendados para reversão em pacientes com sangramento com risco de morte, e um coeficiente internacional normalizado aumentado quando é necessária a reversão urgente (reversão da varfarina nos Estados Unidos é feita com PFC).
- C. **O fvW** está indicado em pacientes adultos e pediátricos com doença de von Willebrand para (a) tratamento de episódios de sangramento espontâneo e induzido por trauma e (b) prevenção de sangramento excessivo durante e após cirurgia.

VI. Angioedema hereditário e concentrado de inibidor de C1 esterase

- A. O angioedema hereditário (AEH) é uma doença com risco de morte que resulta da ausência ou da mutação genética de um inibidor do componente do complemento chamado inibidor da C1 esterase (C1 INH).
- B. O angioedema produz aumento da permeabilidade dos capilares subcutâneos ou da submucosa e vênulas pós-capilares, levando a extravasamento de plasma e subsequente edema das estruturas críticas das vias aéreas.

VII. Efeitos adversos das transfusões. Os riscos da transfusão alogênica se estendem além da transmissão viral e incluem alergia, aloimunização, anafilaxia, sepse bacteriana, DECH, TRALI, sobrecarga circulatória aguda relacionada à transfusão (TACO, do inglês *transfusion related acute circulatory overload*), insuficiência renal, sobrecarga de volume e imunossupressão (Tabela 28-4).

- A. **Transfusão como uma resposta inflamatória.** A transfusão de sangue alogênico tem múltiplos efeitos imunomodulatórios, inclusive imunossupressão (em pacientes de cirurgia cardíaca que já estão imunossuprimidos pelo trauma cirúrgico, a inibição adicional de imunomodulação pode ter efeitos danosos).
- B. **Transfusão associada à sobrecarga circulatória** é um estado de sobrecarga de volume no qual a velocidade de infusão de volume de produtos sanguíneos está acima daquela que o estado cardiovascular do paciente pode lidar.
- C. **Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão** (Tabela 28-5)
 - 1. O conceito atual mais amplamente aceito é que a TRALI resulta da ativação dos neutrófilos e/ou endotelial por meio de múltiplos mecanismos no pulmão, resultando em lesão vascular pulmonar e edema pulmonar.
 - 2. Múltiplos fatores patogênicos transfundidos estão associados com TRALI (Fig. 28-1).
- D. **Edema pulmonar agudo e manejo.** Os múltiplos mecanismos de sinalização e mediadores inflamatórios na TRALI resultam em

TABELA 28-4**Apresentação de sobrecarga circulatória associada à transfusão**

Dispneia
 Pressão venosa jugular elevada
 Hipertensão ou hipotensão
 Taquicardia
 Estertores na ausculta pulmonar
 Edema pulmonar
 Peptídeo natriurético cerebral aumentado
 Ecocardiografia: hipervolemia, regurgitação mitral devido à sobrecarga de volume

permeabilidade aumentada e desenvolvimento eventual de edema pulmonar não cardiogênico.

- E. **Diminuição da incidência de TRALI.** As alterações na política feitas para atenuar a TRALI foram dirigidas à TRALI mediada pelo anticorpo.
1. Plasma de doadores do sexo masculino. Como a TRALI geralmente é secundária ao HLA do doador ou anticorpos contra antígenos neutrofílicos humanos, que são mais comuns em mulheres do que em homens, o Reino Unido começou a usar plasma de doadores do sexo masculino e uma suspensão renovada de plaquetas derivadas da camada de células brancas no plasma doado por homens.

TABELA 28-5**Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão**

Início dentro de 6 horas, geralmente mais aguda após transfusão
 Infiltrados bilaterais vistos na radiografia frontal torácica
 Hipoxemia/ coeficiente de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 300 mmHg, independentemente do nível de pressão expiratória final positiva, ou SO_2 de 90% em ar ambiente
 Oclusão da artéria pulmonar ≤ 18 mmHg, quando medida, ou ausência de evidência clínica de hipertensão atrial esquerda (sobrecarga de volume)
 Mecanismos fisiopatológicos: anticorpos antígeno neutrofílico humano (HNA) e antígeno leucocitário humano (HLA) de classe I e II, CD40-ligante (CD40L), lipídeos biologicamente ativos

PaO_2 , pressão parcial arterial de oxigênio; FiO_2 , fração inspirada de oxigênio; SO_2 , saturação de oxigênio; HNA, antígeno neutrofílico humano; HLA, antígeno leucocitário humano; PEEP, pressão positiva ao final da expiração.

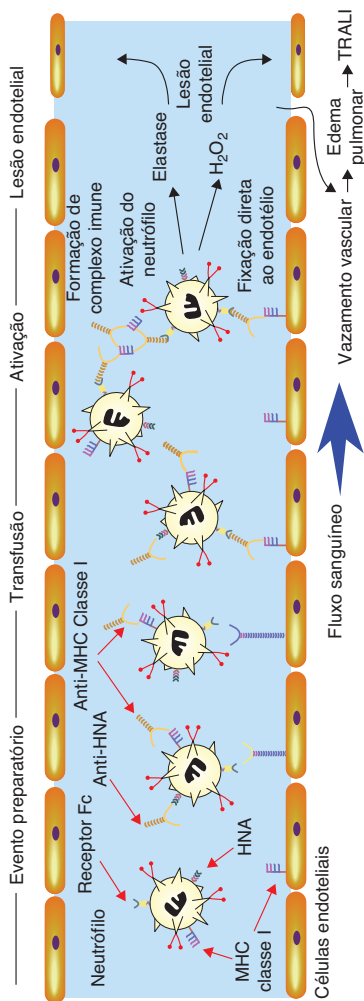


FIGURA 28-1 Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI). Múltiplos eventos preparatórios podem ou não ser necessários para a TRALI, mas parecem ser fatores importantes no processo inflamatório que causa TRALI, podendo potencializar significativamente a vasculite aguda que ocorre. A transfusão de produtos sanguíneos de doadores multiparas ou outros doadores contendo anticorpos contra antígenos de células brancas que incluem antígenos neutrofílicos humanos (HNA) e complexos de histocompatibilidade maiores (MHC) classe I podem resultar em ligação direta e ativação de leucócitos polimorfonucleares intravasculares. Estes anticorpos também podem se ligar e fixar diretamente os neutrófilos ao endotélio, independentemente das moléculas de adesão, selectina e integrina. A ligação antígeno-anticorpo também produz imunocomplexos de múltiplos antígenos leucocitários que também podem ser reconhecidos pelos receptores Fc (receptores de cauda dos anticorpos) resultando em ativação dos neutrófilos. Os neutrófilos ativados se ligam ao endotélio vascular pulmonar, e os grumos de agregados neutrofílicos podem alojar-se na microcirculação pulmonar. Os neutrófilos ativados liberam múltiplas substâncias pró-inflamatórias, incluindo enzimas proteolíticas, radicais livres de oxigênio, tromboxane e outros mediadores inflamatórios, local e sistemicamente no lugar da lesão vascular. Essa complexa série de eventos resulta em dano às células endoteliais, vazamento vascular e edema pulmonar.

2. Estas alterações resultaram em uma diminuição no número de relatos e mortes por TRALI.
- F. **Respostas inflamatórias agudas relacionadas com transfusão e imunomodulação.** Embora a TRALI seja um exemplo importante de respostas inflamatórias complexas associadas com transfusões, múltiplos produtos sanguíneos têm o potencial para respostas pró-inflamatórias, incluindo respostas de hipersensibilidade aguda e anafilaxia que podem não afetar o pulmão.
1. **Papel dos neutrófilos e outras células inflamatórias**
 - a. Leucócitos polimorfonucleares são um elemento importante na resposta imune inata (eventos mediados por neutrófilos produzem respostas inflamatórias que frequentemente se tornam sistêmicas, produzindo dano tissular disseminado e sequelas adversas).
 - b. A ativação dos neutrófilos é responsável por múltiplos eventos inflamatórios, incluindo lesão de reperfusão, um aspecto comum que segue a restauração do fluxo sanguíneo nos vasos ocluídos.

VIII. Resumo

- A. Produtos sanguíneos e transfusões devem ser considerados da mesma forma que o uso de outras terapias medicamentosas, pesando cuidadosamente riscos e benefícios.
- B. A TRALI emergiu como uma causa importante de morbidade e mortalidade associada com transfusões.

Procoagulantes

- I. **Introdução.** O sangramento no período perioperatório, após trauma ou cirurgia, pode originar-se de inúmeras causas (ativação da coagulação, fibrinolíticos e vias inflamatórias; alterações dilucionais; hipotermia; fatores cirúrgicos). Quando os pacientes sangram após uma cirurgia ou trauma, frequentemente, são necessárias múltiplas abordagens terapêuticas, além da transfusão sanguínea (os procoagulantes são atualmente cada vez mais usados para tratar o sangramento no período perioperatório).
- II. **Agentes antifibrinolíticos: análogos da lisina**
 - A. Os dois agentes antifibrinolíticos sintéticos disponíveis são os análogos da lisina ácido épsilon aminocaproico (EACA) e ácido tranexâmico (TXA). Estes agentes inibem competitivamente a ativação do plasminogênio em plasmina, uma enzima que degrada os coágulos de fibrina, o fibrinogênio e outras proteínas plasmáticas.
 - B. O EACA não reduz de forma consistente as necessidades de transfusão ou reexploração cirúrgica, especialmente em cirurgia cardíaca.
 - C. Uma das complicações potenciais do TXA é a ocorrência de convulsões.
 - D. Os agentes antifibrinolíticos também foram estudados em outros procedimentos, incluindo cirurgia ortopédica, e todos os três agentes reduzem a perda sanguínea.
- III. **Agentes antifibrinolíticos: aprotinina.** Aprotinina, um polipeptídeo inibidor da serina protease, inibe a plasmina e outras serinas proteases. No Canadá, a aprotinina é autorizada para pacientes submetidos à cirurgia de *bypass* de artéria coronária.
- IV. **A protamina é uma proteína básica que inativa a molécula de heparina ácida por meio de uma simples interação acidobásica (não reverte a heparina de baixo peso molecular).**

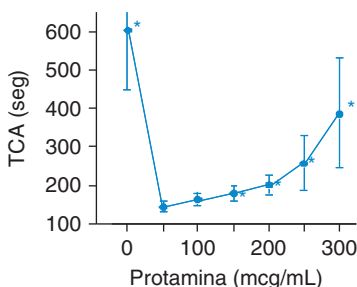


FIGURA 29-1 O excesso de protamina contribui para elevações no tempo de coagulação ativado (TCA), em excessos da dose exata necessária para reverter a anticoagulação sistêmica. Assim, a superdose de protamina deve ser evitada cuidadosamente. (Modificada de Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, et al. Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1998;87[4]:781-785.)

- A. A protamina em excesso deve ser evitada ao reverter a heparina, uma vez que ela pode contribuir para a coagulopatia (Fig. 29-1).
- B. Quando a protamina é dosada com base na quantidade exata necessária para reverter os níveis de heparina circulantes, ela produz os valores mais baixos de tempo de coagulação ativado.
- C. A protamina pode causar reações adversas, incluindo anafilaxia, vasoconstrição pulmonar aguda, insuficiência ventricular direita e hipotensão.
 1. Pacientes em maior risco de reações adversas são sensibilizados, frequentemente, por exposição à protamina neutra Hagerdorn, que contém insulina e protamina.
 2. Outros indivíduos relatados em risco de reação à protamina incluem pacientes com vasectomia, alergia a múltiplos fármacos e exposição prévia à protamina.

V. A desmopressina (desamino, D-8 arginina vasopressina [DDAVP]) é o análogo V2 da arginina vasopressina que estimula a liberação de multímeros ultra grandes de fator de von Willebrand (FvW) pelas células endoteliais.

- A. A DDAVP encurta o tempo de sangramento de pacientes com formas leves de hemofilia A ou doença de von Willebrand (o distúrbio hemorrágico hereditário mais frequente).
- B. Os pacientes cirúrgicos específicos que podem se beneficiar do uso da DDAVP não são claros.

- C. A DDAVP deve ser administrada por infusão intravenosa (IV) lenta, para evitar hipotensão, porque ela estimula a liberação de mediadores vasoativos pelas células endoteliais além do FvW.

VI. O fibrinogênio é sintetizado no fígado e é um componente crítico da formação eficaz da coagulação. Ele é o substrato de três importantes enzimas envolvidas na formação do coágulo: trombina, fator (F) XIIIa e plasmina.

- A. O fibrinogênio também age como o local de ligação (ligante) para os receptores da glicoproteína IIb/IIIa, encontrados na superfície das plaquetas, que são responsáveis pela agregação plaquetária.
- B. Durante uma hemorragia importante, a hemodiluição após a perda sanguínea e subsequente reposição de volume leva a níveis reduzidos de fibrinogênio, comprometendo a polimerização da fibrina e reduzindo a estabilidade do coágulo (suplementação de fibrinogênio para restaurar o fibrinogênio plasmático é a chave para a normalização da coagulação).
1. O fibrinogênio é um fator de coagulação pouco reconhecido que é crítico para a produção de um coágulo eficaz em pacientes cirúrgicos (hipofibrinogenemia é um preditor de sangramento perioperatório).
 2. Níveis normais de fibrinogênio são 200 a 400 mg/dL (durante o terceiro trimestre de gravidez, os níveis de fibrinogênio estão elevados acima de 400 mg/dL).
- C. Um problema maior com o manejo do sangramento é que muitos algoritmos de transfusão recomendam terapia apenas quando os níveis estão abaixo de 100 mg/dL. Crioprecipitados ou concentrados de fibrinogênio são a melhor opção para restaurar níveis adequados de plasma (~200 mg/dL) e precisam ser considerados quando se trata de sangramento com risco de morte.

VII. Produtos recombinantes de coagulação são usados para manejar o sangramento na hemofilia, na doença de von Willebrand e em pacientes com anticorpos adquiridos/inibidores.

- A. O fator VIIa recombinante ativado (rFVIIa) é mais conhecido e aprovado para pacientes com hemofilia com inibidores para tratar sangramentos. A incidência de complicações trombóticas entre pacientes que receberam rFVIIa é relativamente baixa. O rFVIIa pode normalizar os valores elevados de coeficiente internacional normalizado (INR)/tempo de protrombina (TP) sem, na verdade, corrigir o defeito de coagulação, especialmente em pacientes em uso de varfarina e outros antagonistas de vitamina K.
- B. O fator XIII (FXIII) é uma importante etapa final na formação do coágulo que estabiliza o coágulo inicial (reduções no FXII durante

bypass cardiopulmonar [BCP] e uma relação inversa entre a perda sanguínea pós-operatória e os níveis pós-operatórios de FXIII).

- C. **Concentrados de complexo de protrombina (CCPs)** incluem os fatores II, VII, IX e X em concentrações variáveis (indicadas para prevenção/controle de sangramento em pacientes com hemofilia tipo B).
 - 1. É preferível administrar um CCP contendo todos os quatro fatores de coagulação dependentes da vitamina K e os anticoagulantes naturais antitrombina e proteína C ativada (PCA) para reversão da anticoagulação.
- D. Embora a reversão da varfarina nos Estados Unidos seja obtida em geral com plasma fresco congelado (PFC), a maioria dos outros países usa CCPs. Comparado com o PFC, o CCP fornece uma correção mais rápida do INR, tem um menor volume de infusão e estão mais prontamente disponíveis sem reação cruzada.
- E. **Agentes hemostáticos tópicos** são usados intraoperatoriamente para promover hemostasia no local da lesão vascular e incluem agentes físicos e mecânicos, agentes cáusticos, agentes físicos biológicos e agentes fisiológicos.
 - 1. Agentes absorvíveis incluem esponjas de gelatina (Gelfoam), derivadas de gelatina de pele de porco purificada, que aumenta a ativação de contato para ajudar a criar um coágulo tópico. Surgicel ou Oxycel são celulosas oxidadas regeneradas que agem como a Gelfoam. Avitene é um colágeno microfibrilar derivado de pele bovina.
 - 2. As esponjas de colágeno estão disponíveis em diferentes formas comerciais e são derivadas do tendão de aquiles bovino ou pele bovina. A esponja de gelatina não deve ser usada próximo aos nervos ou em espaços confinados, mas pode ser administrada topicamente com a trombina.
 - 3. As preparações de trombina aplicada por via tópica são usadas de forma extensa.
 - 4. Os selantes de fibrina (cola biológica, ou adesivos tissulares de fibrina) são componentes que combinam a trombina (principalmente humana) e o fibrinogênio.

VIII. Resumo

- A. O potencial para sangramento em pacientes cirúrgicos representa um problema contínuo para os clínicos (o uso crescente de agentes anticoagulantes cria a necessidade de múltiplas abordagens farmacológicas).
- B. A terapia deve ser multimodal ao manejar a hemostasia perioperatória (Fig. 29-2).

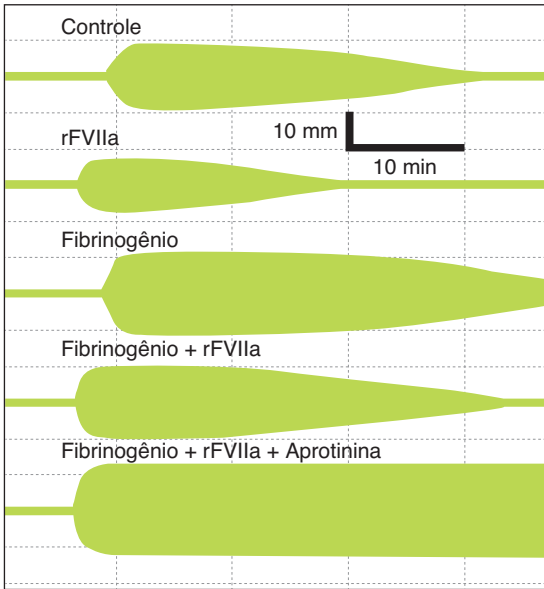


FIGURA 29-2 Registro de tromboelastografia obtido com o equipamento ROTEM após a adição de rFVIIa e/ou fibrinogênio na presença do ativador do plasminogênio tissular no plasma de voluntários. O ativador do plasminogênio tissular foi adicionado para estimular a fibrinólise. rFVIIa, eFVIIa em uma concentração final de 1,5 $\mu\text{g/mL}$; fibrinogênio, fibrinogênio em uma concentração final de 100 mg/dL . A firmeza máxima do coágulo (a largura do traçado do coágulo) só foi melhorada após a adição do fibrinogênio. A instalação da coagulação foi mais curta após a adição de rFVIIa, mas a extensão da lise (isto é, firmeza do coágulo reduzida) foi aumentada em contraste com as amostras com fibrinogênio. A fibrinólise foi observada após a adição de rFVIIa e fibrinogênio, e a estrutura do coágulo foi melhorada após a adição de uma aprotinina antifibrinolítica. (Modificada de Tanaka KA, Taketomi T, Szlam F, et al. Improved clot formation by combined administration of activated factor VII [NovoSeven] and fibrinogen [Haemocomplettan P]. *Anesth Analg*. 2008;106[3]: 732-738, quadro de conteúdo.)

Anticoagulantes

- I. Os anticoagulantes são fármacos que retardam ou impedem a coagulação do sangue (os pacientes recebem anticoagulação para procedimentos cardiovasculares, tromboprofilaxia ou para doença cardiovascular e/ou fibrilação atrial [FA]). O potencial terapêutico de anticoagulação deve ser considerado contra os riscos de aumento do sangramento.
- II. A heparina age como um anticoagulante por se ligar à antitrombina (AT), aumentando a velocidade de formação do complexo trombina-AT em 1.000 a 10.000 vezes (a anticoagulação depende da presença de quantidades adequadas de AT circulante) (Fig. 30-1). A padronização da potência da heparina baseia-se na comparação *in vitro* com um padrão conhecido. Como a potência de diferentes preparações comerciais de heparina pode variar consideravelmente, a dose da heparina deve sempre ser prescrita em unidades, e a maioria das heparinas tem origem porcina.
 - A. **Farmacocinética**
 1. A heparina é uma molécula ácida com alta carga administrada por injeção intravenosa (IV) ou subcutânea (SC).
 2. A via precisa da eliminação da heparina é incerta, e a influência da doença renal e hepática sobre a sua farmacocinética é menor do que com outros anticoagulantes.
 3. A heparina se liga a muitas proteínas diferentes, o que pode afetar a atividade anticoagulante e contribuir para a resistência à heparina.
 - B. **Avaliação laboratorial da coagulação.** A resposta anticoagulante à heparina varia amplamente, em especial em pacientes bastante enfermos. Testes diferentes são usados para monitorar a heparina não fracionada (HNF) e outros anticoagulantes, como a seguir.
 1. **Tempo parcial de tromboplastina ativada**
 - a. O tratamento com heparina geralmente é monitorado para manter a proporção do tempo de tromboplastina parcial

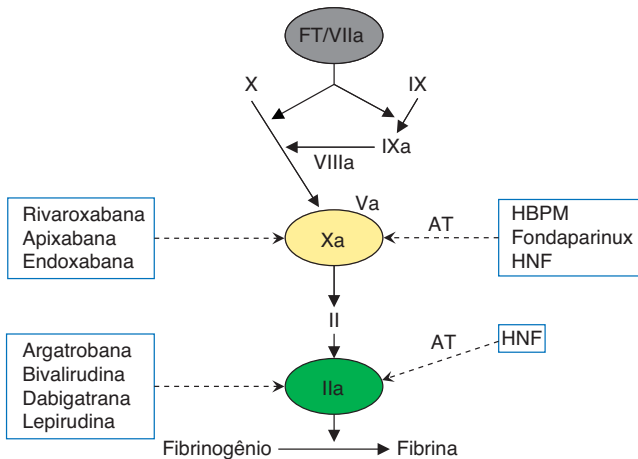


FIGURA 30-1 Os principais alvos dos anticoagulantes na via de coagulação são dirigidos ao fator Xa ou à trombina (IIa). A heparina não fracionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) requerem a antitrombina (AT) circulante como um cofator, e apenas a HNF inibirá a trombina. O fondaparinux é um pentassacararídeo sintético e, como a HBPM, inibe indiretamente o fator Xa, necessitando a AT como cofator. Os inibidores diretos do fator Xa são independentes de AT e incluem o rivaroxaban, o apixaban e o endoxaban. Tanto os inibidores diretos da trombina (dabigatran) quanto os agentes IV inibem diretamente a trombina. Os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, inibem a ativação dos fatores II, VII, IX e X à medida que os fatores são feitos, mas não são ativados pela carboxilação pós-translacional que é inibida (mecanismo não mostrado). (Modificada de Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology*. 2010;113:726-745.)

ativada (TTPa) dentro de uma faixa definida de aproximadamente 1,5 a 2,5 vezes os valores normais (em geral, 30 a 35 segundos).

- Um TTPa excessivamente prolongado (> 120 segundos) é prontamente encurtado pela omissão de uma dose, porque a heparina tem uma curta meia-vida de eliminação.
- Quando é usada a heparina em baixa dose, os testes laboratoriais podem não ser necessários para monitorar o tratamento, pois a dose e o horário são bem conhecidos. Contudo, alguns laboratórios de hospital têm trocado para

testes anti-Xa, em vez de monitorar a TTPa, devido à variabilidade das respostas, com esquemas de baixas doses.

2. Tempo de coagulação ativado

- a. Com maiores concentrações de heparina, como aquelas usadas geralmente durante *bypass* cardiopulmonar, o tempo de coagulação ativado (TCA) é usado para monitorar a anticoagulação.
- b. Os sistemas de determinação de tempo disponíveis comercialmente são usados clinicamente para medir o TCA e se baseiam na detecção do início da formação do coágulo (resultados entre os diferentes equipamentos comerciais para medir o TCA podem não ser intercambiáveis).
- c. O efeito da heparina e seu antagonismo pela protamina são monitorados comumente em pacientes submetidos a procedimentos cardiovasculares por meio da medição do TCA.
- d. Além da presença de um efeito heparínico, o TCA pode ser influenciado pela hipotermia, trombocitopenia, presença de inibidores de contato da ativação (aprotinina) e deficiências preexistentes de coagulação (fibrinogênio, fator XII, fator VII).
- e. Para cirurgia cardíaca, um valor basal para o TCA é determinado (a) antes da administração de heparina, (b) 3 a 5 minutos após a administração e (c) em intervalos de 30 minutos daí em diante. Durante o *bypass* cardiopulmonar, o valor-alvo de TCA ainda é controverso, mas frequentemente considerado adequado se o TCA for maior do que 350 segundos, embora a maioria dos centros cirúrgicos cardíacos tenha uma meta de TCA maior do que 400 segundos.
- f. A necessidade de medir o TCA repetidamente é enfatizada por uma variação de quatro vezes na sensibilidade da heparina entre pacientes e uma variação de três vezes na velocidade com a qual a heparina é metabolizada.

III. Usos clínicos. A heparina é usada extensivamente para múltiplos objetivos, e quando administrada IV, tem um início de ação imediato, ao passo que a administração SC resulta em uma biodisponibilidade variável, com um início de ação em 1 a 2 horas.

A. Trombocitopenia induzida pela heparina

1. A trombocitopenia devida à HNF é comum e pode começar dentro de horas em pacientes expostos à heparina.
2. Uma síndrome mais grave e até com risco de morte se desenvolve em 0,5 a 6,0% dos pacientes, manifestando-se como trombocitopenia grave (50% de queda na contagem de plaqueta ou $< 100.000 \text{ cel/mm}^3$), que pode estar associada com

eventos trombóticos (trombocitopenia induzida pela heparina com trombose). Essa resposta grave geralmente se desenvolve após 4 a 5 dias de terapia com heparina e é causada por anticorpos dependentes da heparina contra o fator IV das plaquetas, que desencadeia a agregação plaquetária e resulta em trombocitopenia.

- B. **Reações alérgicas.** A heparina pode causar reações alérgicas, mas essas são raras e se apresentam de uma forma distinta de outras reações de hipersensibilidade.

C. **Anticoagulação com protamina**

1. A protamina alcalina com carga positiva se combina com a heparina ácida carregada negativamente para formar um complexo estável que é desprovido de atividade anticoagulante. Estes complexos heparina-protamina são removidos pelo sistema reticuloendotelial. A eliminação da protamina pelo sistema reticuloendotelial (dentro de 20 minutos) é mais rápida do que a eliminação da heparina, e isso pode explicar, em parte, o fenômeno de rebote da heparina.
2. A dose de protamina necessária para antagonizar a heparina é, geralmente, de 1 mg para cada 100 unidades de heparina ativa circulante.

IV. Heparinas de baixo peso molecular. A enoxaparina e a dalteparina são duas HBPMs administradas comumente, derivadas da HNF-padrão de grau comercial por despolimerização química para produzir fragmentos com peso molecular médio de 4.000 a 5.000 daltons. A farmacocinética da enoxaparina e da dalteparina entre pacientes é mais consistente do que a da heparina, porque esses fármacos se ligam menos avidamente às proteínas do que a heparina. Isso contribui para uma melhor biodisponibilidade em doses menores. A protamina não neutraliza a HBPM.

- A. **Hematomas espinal e epidural.** O risco de formação de hematoma espontâneo pode estar aumentado na presença de HBPM (uma consideração ao selecionar anestesia regional em pacientes sendo tratados com preparações de HBPM).

V. Profilaxia contra tromboembolia venosa (TEV). A incidência de trombose venosa profunda (TVP) é de 10 a 40% entre pacientes cirúrgicos em geral e ainda maior na população cirúrgica de alto risco (ortopédica, torácica, cardíaca, vascular). A tromboprofilaxia é, sabidamente, eficaz na redução de TEV de uma forma custo-eficaz (em geral, são usadas heparina SC e HBPM).

VI. Inibidores diretos da trombina: Agentes parenterais. Uma classe importante de anticoagulantes que pacientes cirúrgicos de alto risco em

risco de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) podem receber são os inibidores diretos da trombina, incluindo bivalirudina, argatroban, lepirudina e desirudina (Tabela 30-1).

VII. Anticoagulantes orais

A. **Antagonistas da vitamina K – Varfarina.** A varfarina é o anticoagulante oral usado com maior frequência devido ao seu início de ação e duração de ação previsíveis e sua excelente biodisponibilidade após a administração oral. O tratamento geralmente começa com uma dose de varfarina oral de 5 a 10 mg, e a dose média de manutenção é de 5 mg; todavia, a dose varia amplamente entre os indivíduos devido a diferenças farmacogenéticas. As desvantagens da varfarina incluem um início de ação tardio, a necessidade de monitorização laboratorial regular, a dificuldade na reversão no caso de o procedimento cirúrgico gerar preocupação a respeito de sangramento.

1. Mecanismo de ação

- a. A varfarina inibe a vitamina K epóxi-redutase que converte as proteínas da coagulação dependentes da vitamina K (fatores II [protrombina], VII, IX e X) em suas formas ativas.
- b. O efeito anticoagulante da varfarina via oral (VO) ou IV é retardado por 8 a 12 horas, refletindo o início da inibição da síntese dos fatores de coagulação e a meia-vida de eliminação de fatores de coagulação formados previamente que não são alterados pelos anticoagulantes orais.

2. Farmacocinética

- a. A varfarina é absorvida de forma rápida e completa, com concentrações máximas ocorrendo dentro de uma hora após a ingestão.
- b. A varfarina atravessa a placenta e produz efeitos exagerados no feto, que tem capacidade limitada de sintetizar os fatores de coagulação.

3. Avaliação laboratorial

- a. O tratamento com anticoagulantes orais é mais bem orientado pela medida do tempo de protrombina (particularmente sensível a 3 de 4 fatores de coagulação dependentes da vitamina K [protrombina e fatores VII e X]).
- b. O problema da variabilidade na responsividade dos reagentes do tempo de protrombina (TP) foi superado pela introdução de um sistema padronizado de registro conhecido como coeficiente internacional normalizado (INR).
- c. Para a maioria das indicações, um efeito anticoagulante moderado com uma meta de INR de 2,0 a 3,0 é adequado, incluindo a profilaxia de válvulas prostéticas.

TABELA 30-1**Inibidores diretos da trombina disponíveis atualmente**

Fármaco	Dose	Estado clínico	Indicações: Atuais (Futuras)	Monitorização recomendada	Tempo de suspensão antes da cirurgia
Bivalirudina	IV	Disponível nos Estados Unidos, Europa e Canadá	<ul style="list-style-type: none"> • ICP em pacientes com TIH • ACTP • Cirurgia cardíaca (Canadá) • SCA (Europa) 	TCA	~4-6 h
Argatroban	IV	Disponível nos Estados Unidos e Europa	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia e tratamento da trombose na TIH • ICP em pacientes com TIH 	TTPa TCA (ICP)	~4-6 h
Lepirudina	IVa	Disponível nos Estados Unidos e Europa	<ul style="list-style-type: none"> • TIH e prevenção de novo TEV 	TTPa	~24 h: lepirudina e desirudina são inibidores irreversíveis da trombina
Desirudina	SC	Disponível nos Estados Unidos e Europa para artroplastia do quadril	<ul style="list-style-type: none"> • Artroplastia total do quadril (TIH) 	TTPa	~24 h

(continua)

TABELA 30-1

Inibidores diretos da trombina disponíveis atualmente (continuação)

Fármaco	Dose	Estado clínico	Indicações: Atuais (Futuras)	Monitorização recomendada	Tempo de suspensão antes da cirurgia
Ximelagatrana	VO	Não está mais em desenvolvimento clínico		Nenhum	
Etexilato de dabigatrana	VO	Disponível nos Estados Unidos para prevenção de AVE e FA aprovado na Europa e no Canadá para artroplastia do quadril e do joelho	<ul style="list-style-type: none">• Artroplastia total do quadril e do joelho• TEV• FA	TP, TTPa	~48 h com função renal normal, ~72-96 h ou mais se função renal anormal. Os efeitos dos fármacos podem ser medidos como observado e podem ser usados potencialmente para orientar a tomada de decisão

TCA, tempo de coagulação ativado; TTPa, tempo de trombólise parcial ativada; TIH, trombocitopenia induzida pela heparina; ICP, intervenção coronariana percutânea; ACTP, angioplastia coronariana transluminal percutânea; TEV, tromboembolia venosa; SCA, síndrome coronariana aguda; AVE, acidente vascular encefálico; FA, fibrilação atrial; TP, tempo de protrombina; IV, intravenoso; VO, via oral; SC, subcutâneo.

- d. Um TP excessivamente prolongado não é encurtado de imediato pela omissão de uma dose devido à longa meia-vida de eliminação dos anticoagulantes orais.
 - e. Flutuações inesperadas na resposta à dose de varfarina podem refletir alterações na dieta, uso não descoberto do fármaco, má adesão do paciente, automedicação escondido ou consumo intermitente de álcool.
4. **Usos clínicos.** Os antagonistas da vitamina K (AVKs) são eficazes na prevenção da TEV, na prevenção de embolia sistêmica e resultante acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com próteses valvares cardíacas ou FA e no tratamento de pacientes com trombofilia que são hipercoaguláveis.
5. **Manejo antes de cirurgia eletiva**
- a. Em pacientes em uso de AVK, o INR deve ser verificado no pré-operatório. Embora procedimentos cirúrgicos menores possam ser realizados com segurança em pacientes em uso de anticoagulantes orais, para cirurgias maiores, a descontinuação dos anticoagulantes orais 1 a 3 dias antes da cirurgia é recomendada para permitir que o TP retorne para dentro de 20% da sua faixa normal. Essa abordagem, seguida pela reinstituição do esquema anticoagulante oral em 1 a 7 dias de pós-operatório, não é acompanhada por uma incidência aumentada de complicações tromboembólicas em pacientes vulneráveis. Pacientes de alto risco, como, por exemplo, os que usam válvulas cardíacas protéticas, podem necessitar de uma ponte com HNF.
 - b. Sangramento é a principal complicação dos AVKs (o risco de sangramento é influenciado pela intensidade da terapia anticoagulante, pelo distúrbio subjacente do paciente e pelo uso concomitante de ácido acetilsalicílico [AAS]).
 - c. Em situações de emergência, a administração oral ou IV de vitamina K é utilizada, mas não reverterá imediatamente o efeito anticoagulante.
- B. **Os novos agentes orais** (dabigatran, rivaroxaban) têm um rápido início de ação com anticoagulação terapêutica dentro de horas da administração e não precisam de monitorização de rotina (Tabela 30-2).
1. **Manejo perioperatório dos novos anticoagulantes orais**
- a. Os novos agentes terapêuticos têm um rápido início de ação, com anticoagulação terapêutica dentro de horas da administração e não necessitam de monitorização de rotina.
 - b. Os novos anticoagulantes orais podem aumentar o sangramento cirúrgico, não têm um antagonista validado, não podem ser monitorados por simples testes laboratoriais pa-

TABELA 30-2					
Inibidores do Fator Xa atuais e emergentes e antagonistas da vitamina K					
Fármacos	Administração	Estado clínico	Indicações: Atuais (futuras)	Monitorização	Tempo de suspensão antes de cirurgia eletiva
Apixaban	VO	Fase III	(FA) (TVP) (SCA) (Artroplastia total do joelho)	Nenhum	Ainda não aprovado; deve ser similar à rivaroxaban; meia-vida ~12 h
Danaparoides	IV ou SC	Não mais disponível	Tratamento da TIH; tromboprofilaxia em pacientes com TIH	Atividade anti-Xa plasmática calibrada	Não mais disponível
HBPM	IV ou SC	Disponível no Canadá, Europa e Estados Unidos	Múltiplas: tromboprofilaxia, SCAs	Atividade anti-Xa plasmática	Pelo menos 12 h antes de cirurgia; mais tempo se houver disfunção renal com eliminação prolongada, não reversível

(continua)

TABELA 30-2**Inibidores do Fator Xa atuais e emergentes e antagonistas da vitamina K (*continuação*)**

Fármacos	Administração	Estado clínico	Indicações: Atuais (futuras)	Monitorização	Tempo de suspensão antes de cirurgia eletiva
Fondaparinux	IV ou SC	Disponível no Canadá, Europa e Estados Unidos	Tromboprofilaxia e tratamento de EP	Atividade anti-Xa plasmática calibrada	Meia-vida longa, de 17-21 h; deve ser suspenso pelo menos 2 dias antes; mais tempo se houver disfunção renal
Rivaroxaban	VO	Disponível no Canadá, Europa e Estados Unidos	Artroplastia total do quadril ou do joelho (Tratamento da TVP e da EP) (FA) (SCA)	Nenhuma atual	Pelo menos 24 h, baseado na informação de prescrição, mas a meia-vida do fármaco pode estar prolongada na disfunção renal e é recomendada a suspensão por ~48 h no pré-operatório com função renal normal e mais tempo se anormal

(continua)

TABELA 30-2				
Inibidores do Fator Xa atuais e emergentes e antagonistas da vitamina K (continuação)				
Fármacos	Administração	Estado clínico	Indicações: Atuais (futuras)	Monitorização
HNF	IV ou SC			TTPa, níveis de heparina (anti-Xa plasmático)
				4-6 h antes se o procedimento for possível, mas pode necessitar da continuação para cirurgia cardiovascular; também reversível com protamina
Varfarina	VO e IV		Anticoagulação para múltiplos motivos e tratamento de trombofilia	TP/INR
				~5 dias antes do procedimento para permitir o INR < 1,5; pacientes podem necessitar do uso temporário de heparina

TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; TVP, trombose venosa profunda; TTH, trombocitopenia induzida pela heparina; INR, coeficiente internacional normalizado; EP, embolia pulmonar; HBPM, heparina de baixo peso molecular; FA, fibrilação atrial; SCA, síndrome coronariana aguda; TP, tempo de protrombina; VO, via oral; SC, subcutâneo; IV, intravenosa.

dronizados e sua farmacocinética varia significativamente entre pacientes.

- c. Para procedimentos com baixo risco de hemorragia, uma janela terapêutica de 48 horas (última administração 24 horas antes de cirurgia, reinício 24 horas depois) é proposta. Para procedimentos com risco hemorrágico médio ou alto, a suspensão da terapia cinco dias antes da cirurgia é recomendada.
- d. Em pacientes com alto risco trombótico (FA com história de AVE), é proposto o uso temporário de heparina (HBPM).

VIII. Inibidores das plaquetas

A. AAS

1. Os agentes antiplaquetários são a base da terapia em pacientes com doença vascular aterosclerótica e doença arterial coronariana (DAC) (consistente com o papel das plaquetas na aterosclerose).
2. O tratamento com AAS reduz a incidência de eventos oclusivos arteriais.
3. O AAS acetila de forma irreversível a cicloxigenase, prevenindo, assim, a formação de tromboxane A_2 . Independentemente de rápida eliminação do corpo, os efeitos do AAS nas plaquetas são irreversíveis e duram pela vida das plaquetas, de 7 a 10 dias.
 - a. Em pacientes que necessitam de interrupção temporária de AAS – ou fármacos contendo clopidogrel antes de cirurgia ou de um procedimento, a suspensão do tratamento 7 a 10 dias antes do procedimento é recomendada,
 - b. Em pacientes que tiveram uma interrupção temporária da terapia com AAS devido à cirurgia ou procedimento, é recomendado o retorno ao uso do AAS aproximadamente 24 horas (ou na manhã seguinte) após a cirurgia quando há uma hemostasia adequada.

B. Tienopiridinas: clopidogrel, prasugrel e ticagrelor (Tabela 30-3)

1. As tienopiridinas se ligam de forma irreversível aos receptores $P2Y_{12}$, bloqueando, assim, as ligações do difosfato de adenosina (ADP). Esse antagonismo do receptor $P2Y_{12}$ inibe a ativação e agregação plaquetária mediada pelo ADP.
2. A terapia antiplaquetária dual, que inclui uma tienopiridina coadministrada com AAS, é usada comumente para melhorar os resultados clínicos em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e submetidos à intervenção percutânea.
3. As recomendações atuais são para descontinuar as tienopiridinas 7 dias antes de cirurgia eletiva e evitar anestesia regional até que os efeitos desses fármacos se tenham dissipado. Foram

TABELA 30-3				
Fármacos usados para terapia de inibição plaquetária				
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	AAS
Classe do fármaco	Tienopiridina	Tienopiridina	Tienopiridina	Acetilsalicilato
Mecanismo de ação	Ligação seletiva e irreversível e inibição do receptor P2Y ₁₂ plaquetário	Ligação seletiva e irreversível e inibição do receptor P2Y ₁₂ plaquetário	Ligação seletiva e irreversível e inibição do receptor P2Y ₁₂ plaquetário	Inibição da ciclooxigenase
Comentários	Profármaco metabolizado na forma ativa por duas etapas metabólicas diferentes, resistência devida ao metabolismo	Profármaco metabolizado na forma ativa por duas etapas metabólicas diferentes, mais potente e resistência rara	Agente de ação direta	Fármaco ativo, mas pode ocorrer resistência, provavelmente devido a absorção e outros fatores

AAS, ácido acetilsalicílico.

propostas diretrizes para manejo de pacientes com *stents* coronarianos em uso de agentes antiplaquetários (Tabela 30-4).

- C. O **dipiridamol** é administrado mais frequentemente em combinação com o AAS para prevenir o AVE em pacientes que não podem fazer uso de tienopiridinas. Ele pode aumentar o sangramento e deve ser suspenso pré-operatoriamente, mas o componente AAS tem uma meia-vida mais longa do que o dipiridamol.

IX. Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa das plaquetas. Um avanço importante no manejo da doença isquêmica cardiovascular foi o desenvolvimento dos inibidores do receptor da glicoproteína IIb/IIIa das plaquetas (agora frequentemente substituídos por terapias mais novas) (Tabela 30-5).

X. Manejo perioperatório de pacientes em uso de inibidores plaquetários. Os riscos e os benefícios da descontinuação da terapia antiplaquetária devem ser considerados cuidadosamente para cada paciente individualmente, em especial antes de cirurgia eletiva (ver Tabela 30-4).

XI. Fármacos trombolíticos

- A. A trombólise farmacológica é produzida por fármacos que agem como ativadores do plasminogênio para converter a proenzima endógena do plasminogênio na enzima fibrinolítica plasmina que realiza a lise do coágulo e de outras proteínas. O objetivo da terapia trombolítica é restaurar a circulação através de uma artéria ou veia previamente ocluída, mais frequentemente uma artéria coronária.
- B. Os fibrinolíticos são injetados sistêmica ou diretamente na lesão arterial afetada.
- C. Na prática clínica, o ativador total do plasminogênio é usado mais comumente devido ao seu efeito catalítico localizado na ativação do plasminogênio na presença de fibrina.
- D. Os agentes trombolíticos têm um risco associado de sangramento (particularmente hemorragia intracraniana).
- E. Angioedema ocorre em 1 a 5% dos pacientes em uso de rt-PA IV, e o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) está fortemente associado com essa complicação.

TABELA 30-4**Terapia antiplaquetária após colocação de *stent* (recomendações da AHA/ACC)**

1. Antes do implante de um *stent*, o médico deve discutir a necessidade de terapia antiplaquetária dupla. Em pacientes dos quais não se espera que cumpram 12 meses de terapia com tienopiridínicos, quer seja por motivos econômicos ou outros motivos, deve ser dada forte consideração de evitar um DES
2. Em pacientes submetidos à preparação para ICP e que podem necessitar de procedimentos invasivos ou cirúrgicos nos próximos 12 meses, deve ser considerado o implante de um *stent* de metal exposto ou a realização de uma angioplastia por balão com o implante de *stent* temporário, em vez do uso de rotina de um DES
3. Um maior esforço deve ser feito por profissionais de saúde antes da alta do paciente para garantir que eles sejam educados de forma adequada e completa sobre os motivos pelos quais eles receberam uma prescrição de tienopiridínicos e sobre os riscos substanciais associados com a descontinuação prematura de tal terapia
4. Os pacientes devem ser instruídos especificamente antes da alta hospitalar a contatar seu cardiologista antes de parar qualquer terapia antiplaquetária, mesmo se instruído a parar essa terapia por outro profissional de saúde
5. Os provedores de saúde que realizam procedimentos invasivos ou cirúrgicos e que estão preocupados com sangramento periprocedural e pós-procedural devem ser conscientizados dos riscos potencialmente catastróficos da descontinuação prematura da terapia com tienopiridinas. Tais profissionais que realizam esses procedimentos devem contatar o cardiologista do paciente se alguns aspectos a respeito da terapia antiplaquetária do paciente não estiverem claros, para discutir a estratégia ideal de manejo do paciente
6. Procedimentos eletivos, para os quais há um risco significativo de sangramento perioperatório ou pós-operatório, devem ser adiados até que o paciente tenha completado um curso adequado de terapia com tienopiridínicos (12 meses após o implante de DES se eles não estiverem em alto risco de sangramento e um mínimo de um mês para implante de *stent* de metal exposto)

Em pacientes tratados com DES que devem ser submetidos a procedimentos subsequentes que demandam a descontinuação da terapia com tienopiridinas, o AAS deve ser continuado, se possível, e a tienopiridina reiniciada logo que possível após o procedimento devido à preocupação com trombose tardia do *stent*

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; DES, *stent* liberador de fármaco (do inglês *drug-eluting stent*); ICP, intervenção coronariana percutânea.

TABELA 30-5

Propriedades dos antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa

Fármaco	Estrutura	Via de administração	Meia-vida de eliminação (h)	Excreção	Usos clínicos	Suspensão antes da cirurgia (h)	Prolonga TP/TTP	Antídoto
Abciximabe	Anticorpos monoclonais	IV	12-24	Proteases plasmáticas	SCA, ICP	72	Não/Não	Díalise
Epitifibatide	Peptídeo	IV	2-4	Renal	SCA, ICP	24	Não/Não	Díalise
Tirofiban	Não peptídeo	IV	2-4	Renal (30-60%) Biliar (40-70%)	SCA	24	Não/Não	Díalise

SCA, síndrome coronariana aguda; ICP, intervenção coronariana percutânea; TP, tempo de protrombina; TTP, tempo de tromboplastina parcial; IV, intravenosa.

Fisiologia e manejo da transfusão maciça

- I. **Introdução.** Hemorragia causada por sangramento incontrolável (*coagulopatia por transfusão maciça ou coagulopatia induzida por trauma*) é um problema clínico encarado comumente por clínicos que manejam lesões traumáticas, pacientes cirúrgicos e pacientes obstétricos. O manejo da hemostasia após uma lesão traumática e hemorragia com risco de morte tem se alterado significativamente ao longo dos anos, desde a reanimação inicial com cristaloides/coloides e hemácias até a administração de rotina de plasma/plasma fresco congelado (PFC) e plaquetas, além das hemácias.
- II. **Fisiopatologia das anormalidades hemostáticas associadas com trauma.** A hemorragia é uma causa importante de mortalidade após lesão traumática e é responsável por aproximadamente 50% das mortes dentro de 24 horas da lesão e cerca de 80% das mortes intraoperatórias no trauma. A terapia, no passado, baseava-se no tratamento da coagulopatia após a reanimação inicial e estabilização do paciente. Observações mais recentes em vítimas de trauma encontraram que a administração imediata de plasma resultou em melhora precoce, ao passo que o uso de grandes volumes de cristalóide estava associado com maior sangramento e menor sobrevida.
 - A. **Trauma e disfunção endotelial**
 1. O termo *endoteliopatia do trauma* foi proposto para descrever a lesão endotelial sistêmica e a disfunção que contribui para coagulopatia, inflamação, permeabilidade vascular, edema tissular e disfunção sistêmica multiorgânica associada com choque hemorrágico.
 2. A ativação inflamatória que segue a lesão tissular contribui para a disfunção endotelial, assim como o papel crítico da fibrinólise. Com a lesão tissular, o sistema fibrinolítico é ativado, convertendo o plasminogênio em plasmina, uma enzima importante na clivagem da fibrina.

3. Como resultado dessa ativação patológica, a terapia antifibrinolítica é um componente crucial de uma abordagem multimodal.

III. A transfusão maciça é definida como um volume maior do que 10 unidades de hemácias dentro de 24 horas após o início do tratamento. Os pacientes que sangram agudamente e recebem mais de 10 unidades de hemácias dentro de 6 horas de um trauma têm uma maior mortalidade. A transfusão maciça por si só é, provavelmente, um marcador de lesão mais grave do que um efeito direto das transfusões. O desenvolvimento das estratégias de transfusão maciça e o uso de protocolos específicos melhoram a sobrevivência.

A. Abordagens terapêuticas para transfusão maciça e coagulopatia

1. Serviços de transfusão, bancos de sangue, clínicas e hospitais desenvolveram e implementaram protocolos para prover rapidamente produtos sanguíneos para pacientes que sofrem hemorragia aguda e maciça.
2. Estudos observacionais e análises retrospectivas relataram inicialmente melhores desfechos com a administração de sangue total ou equivalente com transfusão maciça que incluía proporção de transfusão de 1:1:1 para hemácias, plasma e plaquetas (há também dados conflitantes sugerindo aumento da morbidade e da mortalidade associada com a transfusão de produtos plasmáticos).

B. Efeitos adversos das transfusões

1. Os principais riscos da administração de plasma incluem lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, sobrecarga circulatória associada à transfusão, reações hemolíticas transfusionais e anafilaxia.
2. Decifrar as causas dos desfechos adversos após transfusões pode ser difícil, porque pacientes com lesão mais crítica que têm piores desfechos também necessitarão de mais transfusões.

C. Alterações hemostáticas associadas com a coagulopatia da transfusão maciça

1. Anormalidades hemostáticas após transfusões maciças e/ou trauma podem se desenvolver como resultado de múltiplos fatores não necessariamente relacionados diretamente à administração de sangue.
2. Coagulopatia, hipotermia e acidose são a tríade que resulta em maior mortalidade no manejo do trauma agudo.
 - a. Reposição de volume com cristaloides, coloides e hemácias ou o uso de sistemas de salvamento de células após a perda sanguínea pode levar à coagulopatia dilucional. O equilíbrio hemostático entre atividade anticoagulante e

procoagulante pode se perder devido à lesão tissular após o trauma.

- b. A hipotermia pode ser um fator crítico que precipite ou piore a coagulopatia, quando as cascatas enzimáticas são comprometidas (pode aparecer mesmo com 35 °C). A função plaquetária também pode estar comprometida com a hipotermia, e a disfunção plaquetária também pode ocorrer devido ao aumento dos produtos de degradação do fibrinogênio (PDF) e níveis do D-dímero.

IV. Alterações hemostáticas perioperatórias. A perda sanguínea de até 30% do volume sanguíneo total geralmente é bem tolerada com apenas a reposição de líquidos. Os fatores de coagulação são diluídos progressivamente para 30% do normal, após uma perda de um volume sanguíneo, e para 15% após a perda de dois volumes sanguíneos.

A. Coagulopatia da transfusão maciça

1. Como os testes laboratoriais-padrão, em geral, demoram muito para serem obtidos, eles têm um papel incerto na tomada de decisão em muitas situações nas quais a transfusão maciça é necessária.
2. Protocolos de transfusão foram desenvolvidos, em que doses fixas de PFC e de plaquetas são administradas após um número específico de unidades de hemácias terem sido dadas, frequentemente em uma proporção de 1:1:1 (na hemorragia com risco de morte, deve ser administrada uma transfusão com proporções fixas de hemácias, de PFC e de plaquetas).

- B. Papel das hemácias e da anemia.** A anemia também pode contribuir para o sangramento devido a múltiplos mecanismos (eliminação do óxido nítrico, marginação das plaquetas). O hematócrito (Ht) ideal para minimizar esse risco não está claro.

C. Causas de sangramento na coagulopatia da transfusão maciça

1. Os fatores de risco para o desenvolvimento de coagulopatia da transfusão maciça frequentemente estão relacionados com a lesão cirúrgica ou traumática que causa a hemorragia.
2. Os pacientes devem ser avaliados para o uso de medicações adicionais que podem afetar a coagulação.
3. Muitos dos testes de coagulação-padrão usados para avaliar a hemorragia não podem determinar adequadamente os efeitos dos agentes antiplaquetários (ácido acetilsalicílico [AAS], clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

D. Hipotermia, acidose e coagulopatia

1. A hipotermia tem múltiplos efeitos, pois a coagulação é um processo enzimático. À medida que a temperatura do paciente diminui, os processos enzimáticos que funcionam de

forma máxima com temperatura corporal normal são comprometidos.

2. A hipotermia pode produzir múltiplos defeitos hemostáticos que incluem disfunção reversível das plaquetas e aumento da fibrinólise.
3. O tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) são prolongados em temperaturas de 34 °C ou menos.

E. **Coagulopatia dilucional.** Antes do desenvolvimento de protocolos para transfusão maciça, a coagulopatia dilucional era uma causa comum de sangramento no paciente com hemorragia ativa.

F. **A fibrinólise** é um componente crítico na prevenção de formação excessiva de coágulo e no equilíbrio da hemostasia, mas a fibrinólise excessiva que ocorre comumente em pacientes de trauma pode causar sangramento.

1. A fibrinólise é iniciada por mecanismos que incluem a estimulação da liberação do ativador do plasminogênio tissular (t-PA) em resposta ao dano do endotélio vascular, resposta ao estresse e outros mecanismos.
2. A plasmina degrada o fibrinogênio e o fator de von Willebrand (fvW) e causa clivagem dos receptores das plaquetas (glicoproteína Ib), interferindo, assim, na função plaquetária.

G. **Hipofibrinogenemia**

1. O fibrinogênio circula na maior concentração de todos os fatores de coagulação (valores normais para os níveis plasmáticos são ~200 a 400 mg/dL).
2. Se os níveis de fibrinogênio caírem para aproximadamente 80 a 100 mg/dL, os testes de coagulação-padrão com base no coágulo, incluindo TP e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) podem ser afetados. Estas alterações podem não ser corrigidas pela transfusão de PFC/plasma.

V. **Monitoramento da hemostasia durante transfusão maciça.** Os TPs e os TTPas frequentemente são usados para monitorização de coagulopatia durante transfusão maciça. O TP é considerado proporcional à perda dos fatores de coagulação e/ou hemodiluição, mas outros fatores também podem ser responsáveis. Estes testes de coagulação-padrão têm limitações para avaliar o sangramento devido aos múltiplos defeitos de coagulação que ocorrem. Medidas viscoelásticas do sangue total (tromboelastografia ou tromboelastometria) continuam a expandir para o manejo do trauma, de sangramento perioperatório e da coagulopatia da transfusão maciça.

A. **Tratamento da coagulopatia durante a transfusão maciça** (Figs. 31-1 e 31-2).

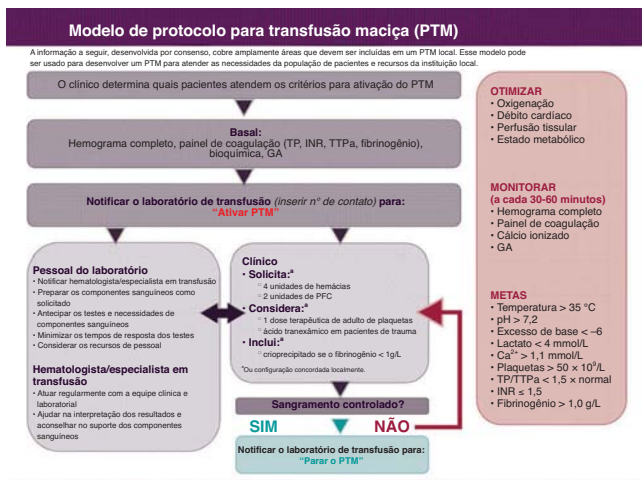


FIGURA 31-1 Modelo de protocolo de transfusão maciça (PTM). (De <http://www.blood.gov.au/pubs/pbm/module1/transfusion.html>; acessado em 09/12/14, com permissão.)

B. O plasma/PFC contém múltiplos fatores para hemostasia e tem sido cada vez mais considerado um componente muito importante (ver Fig. 31-1).

C. Administração de plaquetas

1. Após uma lesão traumática ou sangramento pós-operatório significativo, a contagem crítica de plaquetas para transfusão geralmente é baseada em terapia de consenso, em vez de em dados objetivos reais. Embora uma contagem de 50.000 ou mais seja recomendada, o limiar para administração de plaquetas, especialmente nos casos de coagulopatia dilucional, permanece indefinido, assim como a proporção ideal de plaquetas em relação aos outros componentes do sangue.
2. A maioria dos protocolos tenta desenvolver uma estratégia que simula a reposição de sangue total com hemácias:plasma/PFC:plaquetas em uma proporção 1:1:1 com o sangramento maciço.
3. A avaliação da função plaquetária no paciente hemorrágico não é possível; portanto, a administração empírica de plaquetas frequentemente é realizada.

Critérios sugeridos para ativação do PTM									
<ul style="list-style-type: none"> • 4 hemácias reais ou antecipadas em < 4 horas, + hemodinamicamente instável, ± sangramento continuado antecipado • Trauma grave torácico, abdominal, pélvico ou de múltiplos ossos longos • Sangramento importante obstétrico, gastrointestinal ou cirúrgico 									
Manejo inicial do sangramento <ul style="list-style-type: none"> • Identificar a causa • Medidas iniciais <ul style="list-style-type: none"> – compressão – torniquete – tamponamento • Avaliação cirúrgica <ul style="list-style-type: none"> – cirurgia precoce ou angiografia para parar o sangramento 	Ressuscitação <ul style="list-style-type: none"> • Evitar hipotermia, instituir aquecimento ativo • Evitar cristaloide em excesso • Tolerar hipotensão permissiva (PAS – 80-100 mmHg) até que o sangramento ativo esteja controlado • Não usar apenas a Hb como gatilho da transfusão 								
Considerações cirúrgicas específicas <ul style="list-style-type: none"> • Se houver um desarranjo fisiológico significativo, considerar cirurgia ou angiografia para controle de dano 	Situações clínicas especiais <ul style="list-style-type: none"> • Vurfarina: <ul style="list-style-type: none"> • adicionar vitamina K, concentrado de complexo de protrombina/PFC • Hemorragia obstétrica <ul style="list-style-type: none"> • CVID precoce frequentemente presente; considerar crioprecipitado • Trauma craniano: <ul style="list-style-type: none"> • meta de contagem de plaquetas > 100 × 10³/L • hipotensão permissiva contraindicada 								
Recuperação celular (cell saver) <ul style="list-style-type: none"> • Considerar o uso de recuperação celular quando adequado 	Considerações para o uso de rFVIIa^b <p>O uso de rotina de rFVIIa em pacientes de trauma não é recomendado devido à sua falta de efeito sobre a mortalidade (grau B) e ao efeito variável sobre a morbidade (grau C). As instituições podem escolher desenvolver um processo para o uso de rFVIIa onde houver:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemorragia incontrolável em pacientes recuperáveis, e • medidas cirúrgicas ou radiológicas falharam em controlar o sangramento, e • reposição adequada dos componentes sanguíneos, e • pH > 7,2, temperatura > 34 °C. <p>Discutir a dose com hematologista/especialista em transfusão</p> <p>^bO rFVIIa não é licenciado para uso nesta situação; todos os usos devem ser parte da revisão prática</p>								
Dose <table> <tr> <td>Plaquetas < 50 × 10³/L</td><td>1 dose terapêutica de adulto</td></tr> <tr> <td>INR > 1,5</td><td>PFC 15 mL/kg*</td></tr> <tr> <td>Fibrinogênio < 1,0 g/L</td><td>crioprecipitado 3-4 g*</td></tr> <tr> <td>Ácido tranexâmico</td><td>dose de ataque 1 g durante 10 min, então, infusão de 1 g durante 8 horas</td></tr> </table> <p>*Laboratório local de transfusão para aconselhar sobre o número necessário de unidades para fornecer essa dose.</p>	Plaquetas < 50 × 10 ³ /L	1 dose terapêutica de adulto	INR > 1,5	PFC 15 mL/kg*	Fibrinogênio < 1,0 g/L	crioprecipitado 3-4 g*	Ácido tranexâmico	dose de ataque 1 g durante 10 min, então, infusão de 1 g durante 8 horas	
Plaquetas < 50 × 10 ³ /L	1 dose terapêutica de adulto								
INR > 1,5	PFC 15 mL/kg*								
Fibrinogênio < 1,0 g/L	crioprecipitado 3-4 g*								
Ácido tranexâmico	dose de ataque 1 g durante 10 min, então, infusão de 1 g durante 8 horas								

FIGURA 31-2 Critérios sugeridos para ativação do modelo de protocolo de transfusão maciça (PTM). (De <http://www.blood.gov.au/pubs/pbm/module1/transfusion.html>; acessado em 09/12/14, com permissão.) INR, coeficiente internacional normalizado; CVID, coagulação intravascular disseminada; PFC, plasma fresco congelado; TP, tempo de protrombina; rFVIIa, fator VII recombinante ativado; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; PTM, protocolo de transfusão maciça; PAS, pressão arterial sistólica; Hb, hemoglobina.

D. Agentes antifibrinolíticos

1. Devido ao papel crítico da fibrinólise com sangramento grave e trauma, o agente antifibrinolítico ácido tranexâmico é cada vez mais usado como estratégia terapêutica.
2. A inibição da fibrinólise durante o sangramento agudo tem muitos efeitos benéficos, incluindo a preservação da formação do coágulo inicial no local do sangramento, que pode ser quebrado de outra forma.

VI. Hemorragia pós-parto é uma causa importante de hemorragia com risco de morte e continua a ser uma das principais causas de mortalidade materna. Assim como em todo sangramento com risco de morte, é importante um algoritmo de tratamento que inclua um protocolo de transfusão maciça.

TABELA 31-1**Abordagem multimodal e de múltiplas especialidades ao choque hemorrágico**

Fazer uso precoce e aumentado de plasma, plaquetas e hemácias enquanto minimiza o uso de cristaloides
Prever estratégias de ressuscitação hipotensiva
Evitar hipotermia e acidose
Usar adjuntos (cálcio, THAM como um agente alcalinizante alternativo do bicarbonato de sódio), uso do ácido tranexâmico e o uso fora da bula dos agentes pró-coagulantes

THAM, tris(hidroximetil)aminometano.

VII. Ressuscitação multimodal: ressuscitação de controle de dano

- A. O manejo do sangramento não controlado e com risco de morte é um problema clínico que pode ocorrer após lesão traumática, durante procedimentos cirúrgicos maiores e após o parto.
- B. Uma abordagem multimodal e multiespecialidade tem evoluído como a abordagem de reanimação ideal para o choque hemorrágico (Tabela 31-1).

VIII. Resumo

- A. Coagulopatia associada com transfusão maciça é um problema clínico multifatorial complexo. O papel da hipotermia, da coagulopatia dilucional, da disfunção plaquetária e da fibrinólise também deve ser considerado.
- B. A avaliação dos níveis do fibrinogênio representa um aspecto crítico de todos os algoritmos de transfusão, especialmente em pacientes com transfusão maciça e hemorragia com risco de morte.
- C. Os algoritmos de transfusão fornecem reposição adequada de fator e hemostáticos, embora a proporção ideal dos componentes do sangue e dos concentrados de fatores ainda precise ser determinada.
- D. Os cristaloides não são mais um meio primário de reanimação; a estratégia primária agora é a reposição da perda sanguínea aguda com plasma e produtos contendo plaquetas ao invés de grandes quantidades de cristaloides e hemácias precocemente (ver Figs 31-1 e 31-2).

Fisiologia gastrointestinal

I. Fígado (Tabela 32-1)

A. Anatomia

1. O fígado é dividido em quatro lobos que consistem em 50.000 a 100.000 lóbulos hepáticos individuais (Fig. 32-1).
2. Cada hepatócito também está localizado adjacente a canalículos biliares, que coalescem para formar o ducto hepático comum. Este ducto e o ducto cístico da vesícula biliar se juntam para formar o ducto biliar comum, que entra no duodeno em um local cercado pelo esfíncter de Oddi (Fig. 32-2).
3. Os lóbulos hepáticos são revestidos por macrófagos, que fagocitam 99% ou mais das bactérias no sangue venoso portal (crucial porque o sangue venoso portal drena o trato gastrointestinal [TGI] e geralmente contém as bactérias colônicas).

B. Fluxo sanguíneo hepático

1. O fígado recebe um duplo suprimento sanguíneo aferente a partir da artéria hepática e das veias portais (Fig. 32-3).
2. O fluxo sanguíneo hepático total é de aproximadamente 1.450 mL/min ou aproximadamente 29% do débito cardíaco (DC) (a veia porta fornece 75% do fluxo total, mas apenas 50 a 55% do suprimento de oxigênio hepático, e a artéria hepática fornece apenas 25% do fluxo sanguíneo hepático total, mas fornece 45 a 50% das necessidades de oxigênio hepático).
3. O fluxo sanguíneo na artéria hepática mantém a nutrição do tecido conectivo e da parede dos ductos biliares (a perda do fluxo sanguíneo da artéria hepática pode ser fatal devido à necrose subsequente de estruturas hepáticas vitais).

C. Controle do fluxo sanguíneo hepático

1. O fluxo sanguíneo da veia porta, combinado com a resistência ao fluxo sanguíneo da veia porta dentro do fígado, determina a pressão venosa portal (em geral, 7 a 10 mmHg).

TABELA 32-1**Funções dos hepatócitos**

Absorver nutrientes do sangue venoso portal
Armazenar e liberar carboidratos, proteínas e lipídeos
Excretar sais biliares
Sintetizar proteínas plasmáticas, glicose, colesterol e ácidos graxos
Metabolizar compostos exógenos e endógenos

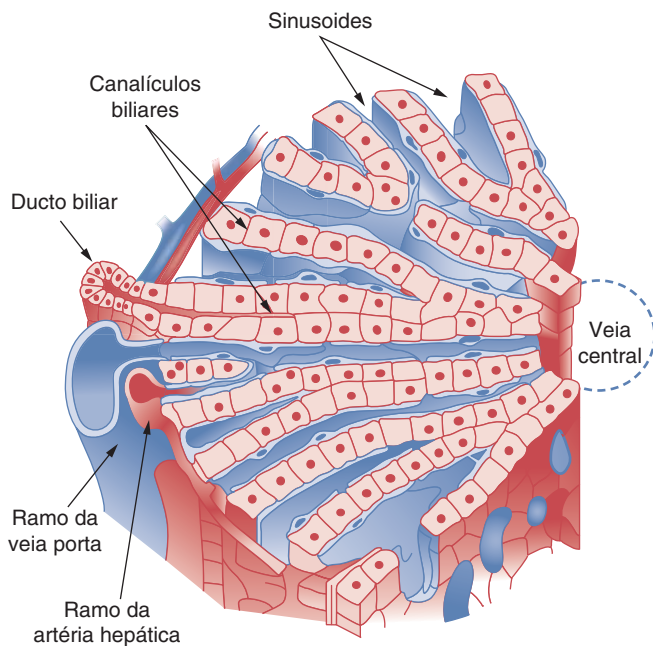


FIGURA 32-1 Demonstração esquemática de um lóbulo hepático com uma veia central e placas de células hepáticas que se estendem radialmente. O sangue de ramos da artéria e da veia hepática, localizados periféricamente, perfunde os sinusoides. Os ductos biliares drenam os canalículos biliares que passam entre os hepatócitos.

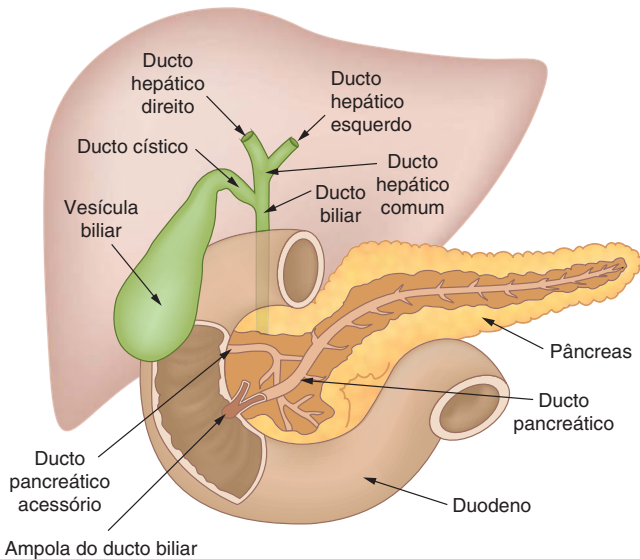


FIGURA 32-2 Conexões dos ductos da vesícula, do fígado e do pâncreas.

2. A inervação do sistema nervoso simpático (SNS) vai de T3 a T11 e é mediada por receptores α -adrenérgicos (responsáveis principalmente por resistência e complacência das vênulas hepáticas).
3. A constrição fibrótica característica da cirrose hepática (devida mais frequentemente ao consumo crônico de álcool e à hepatite C) pode aumentar a resistência ao fluxo sanguíneo da veia porta, como evidenciado por pressões venosas portais de 20 a 30 mmHg (hipertensão portal).
 - a. A resistência aumentada resultante do fluxo sanguíneo da veia porta pode levar ao desenvolvimento de *shunts* (varizes) para permitir que o fluxo sanguíneo circunde os hepatócitos.
 - b. A ascite ocorre quando as pressões venosas portais causam transudação de líquido rico em proteína através da superfície externa da cápsula hepática e do TGI para dentro da cavidade abdominal.
 - c. O fluxo sanguíneo na artéria hepática é influenciado pelo tônus arteriolar que reflete mecanismos locais e intrínsecos (autorregulação). Uma redução no fluxo sanguíneo da veia

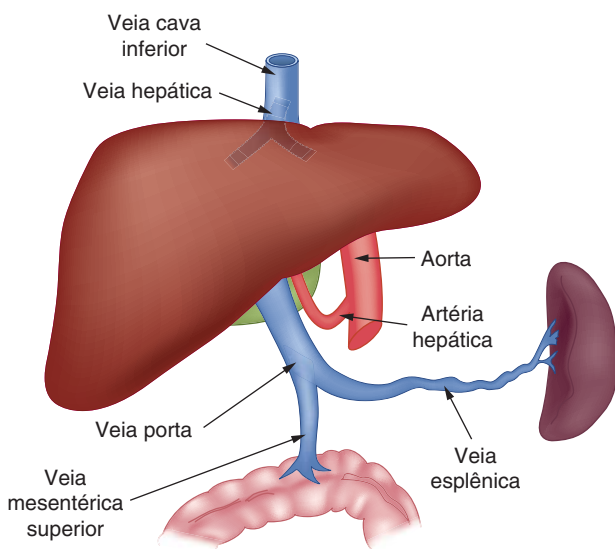


FIGURA 32-3 Demonstração esquemática do duplo suprimento sanguíneo aferente para o fígado fornecido pela veia porta e pela artéria hepática.

porta é acompanhada por um aumento no fluxo sanguíneo da artéria hepática em até 100%.

- d. A estimulação cirúrgica pode diminuir o fluxo sanguíneo hepático, independentemente dos fármacos anestésicos administrados. As maiores reduções no fluxo sanguíneo hepático ocorrem durante operações intra-abdominais, presumivelmente devido à interferência mecânica do fluxo sanguíneo produzida por retração na área operatória, bem como pela liberação de substâncias vasoconstritoras, como as catecolaminas.

D. Função reservatório. O fígado, em geral, contém aproximadamente 500 mL de sangue, ou aproximadamente 10% do volume total de sangue (pode acomodar até 1 litro de sangue extra com pressão venosa aumentada).

1. Como tal, o fígado age como um depósito quando o volume de sangue é excessivo, como na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e é capaz de suprir sangue extra quando ocorre hipovolemia.

2. O fígado é a fonte mais importante de sangue adicional durante exercício extenuante ou hemorragia aguda.
- E. **Secreção biliar** (ver Fig. 32-2). Os hepatócitos produzem bile continuamente (500 mL diariamente) e então a secretam nos canalículos biliares, que se esvaziam em ductos progressivamente maiores, atingindo, por fim, o ducto biliar comum. O estímulo mais potente para o esvaziamento da vesícula é a presença de gordura no duodeno, que evoca a liberação do hormônio colecistocinina pela mucosa duodenal (esse hormônio causa contração seletiva do músculo liso da vesícula).
1. **Os sais biliares** se combinam com os lipídeos no duodeno para formar complexos hidrossolúveis (micelas) que facilitam a absorção gastrointestinal de gorduras (triglicérides) e vitaminas lipossolúveis (a vitamina K é necessária para a ativação de vários fatores de coagulação).
 2. **Bilirrubina**. Após aproximadamente 120 dias, as membranas celulares dos eritrócitos se rompem, e a hemoglobina liberada é convertida em bilirrubina nas células reticuloendoteliais (Fig. 32-4).
 - a. **A icterícia** é uma coloração amarelada dos tecidos corporais que acompanha o acúmulo de bilirrubina no líquido extracelular (LEC). A cor da pele geralmente começa a se alterar quando a concentração plasmática de bilirrubina aumenta para aproximadamente três vezes o normal.
 - b. Os tipos mais comuns de icterícia são a icterícia hemolítica, devido ao aumento da destruição de eritrócitos, e a icterícia obstrutiva, devido à obstrução dos ductos biliares.
- F. **O colesterol** é um componente importante da parede celular e é transportado da periferia para o fígado como lipoproteína de alta densidade (HDL). Quando o colesterol atinge o fígado, ele pode ser excretado na bile em associação com os ácidos biliares (pode se precipitar como cálculos biliares).
- G. **Funções metabólicas**. O metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas depende de função hepática normal. A degradação de certos hormônios (catecolaminas e corticosteroides), bem como dos fármacos, é uma função importante do fígado. Os hepatócitos são o principal local para a síntese de todos os fatores de coagulação, com a exceção do fator de von Willebrand e do fator VIIIC. Como a meia-vida dos fatores de coagulação produzidos no fígado é curta, a coagulação é particularmente sensível ao dano hepatocelular agudo.
1. **Carboidratos**. A regulação da concentração de glicose sanguínea é uma função metabólica importante do fígado (quando a hiperglicemia está presente, o glicogênio é depositado no fígado, e quando ocorre hipoglicemia, a gliconeogênese fornece glicose).

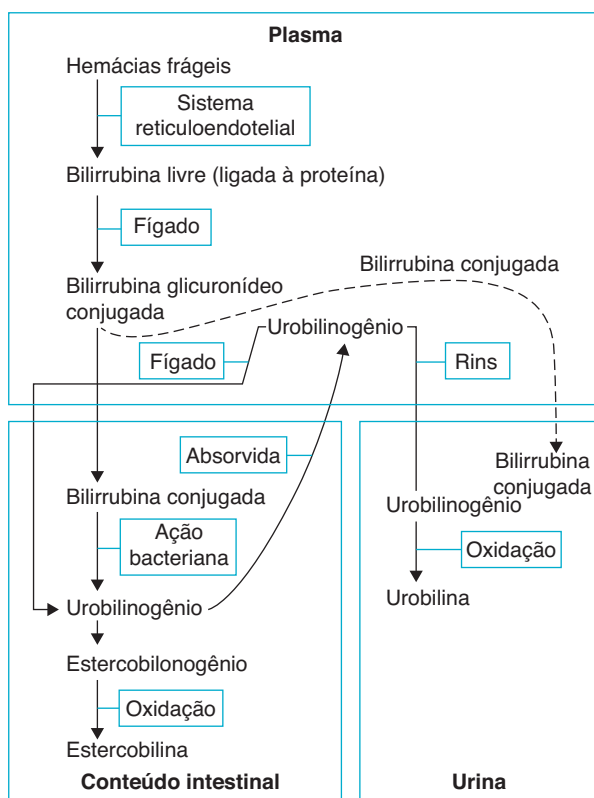


FIGURA 32-4 Demonstração esquemática da formação e da excreção da bilirrubina. (De Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000, com permissão.)

2. **Lipídeos.** O fígado é responsável pela β -oxidação dos ácidos graxos e formação de ácido acetoacético. A síntese de gorduras a partir de carboidratos e proteínas também ocorre no fígado.
3. **Proteínas**
 - a. As funções hepáticas mais importantes no metabolismo proteico são a deaminação oxidativa dos aminoácidos, a formação de ureia para remoção de amônia, a formação de proteínas plasmáticas e de fatores de coagulação e inter-

conversões (transferência de um grupo amino para outro aminoácido) entre diferentes aminoácidos.

- b. A albumina formada no fígado é criticamente importante para a manutenção da pressão oncótica do plasma, bem como para a provisão de um papel essencial de transporte (a meia-vida da albumina é de cerca de 21 dias, de modo que as concentrações de albumina do plasma provavelmente não se alterem de forma significativa na insuficiência hepática aguda).

II. Trato gastrointestinal. A função primária do trato gastrointestinal é prover o corpo com um suprimento contínuo de água, eletrólitos e nutrientes. De um modo global, aproximadamente 9 litros de líquidos e secreções entram no trato gastrointestinal diariamente, e tudo, exceto cerca de 100 mL, é absorvido pelo intestino delgado e pelo colo do intestino (Fig. 32-5). O pH das secreções gastrintestinais varia amplamente (Tabela 32-2).

- A. **Anatomia.** O músculo liso do TGI é um sincício, de modo que os sinais elétricos que se originam em uma fibra de músculo liso são facilmente propagados de fibra a fibra.
- B. **Fluxo sanguíneo.** A maior parte do fluxo sanguíneo para o TGI é para a mucosa, a fim de suprir a energia necessária para a produção de secreções intestinais e para a absorção de materiais digeridos. A estimulação do sistema nervoso parassimpático (SNP) aumenta o fluxo sanguíneo local, e a estimulação do SNS causa vasoconstrição (permite o desvio de sangue do TGI por breves períodos durante o exercício ou quando o fluxo sanguíneo aumentado é necessário para os músculos esqueléticos ou para o coração).

1. Pressão venosa portal

- a. O fígado oferece resistência modesta ao fluxo sanguíneo do sistema venoso portal. Como resultado, a pressão na veia porta é, em média, 7 a 10 mmHg, que é consideravelmente maior do que a pressão quase zero na veia cava inferior (VCI).
- b. A cirrose hepática, causada mais frequentemente pelo alcoolismo, é caracterizada pela resistência aumentada ao fluxo sanguíneo na veia porta devido à substituição das células hepáticas por tecido fibroso que se contrai em torno dos vasos sanguíneos.
- c. O aumento gradual na resistência ao fluxo sanguíneo na veia porta produzido pela cirrose hepática causa o desenvolvimento de grandes vasos colaterais entre as veias portais e as veias sistêmicas. As colaterais mais importantes são das veias esplênicas para as veias esofágicas. Essas colaterais podem se tornar tão grandes que se projetam para dentro

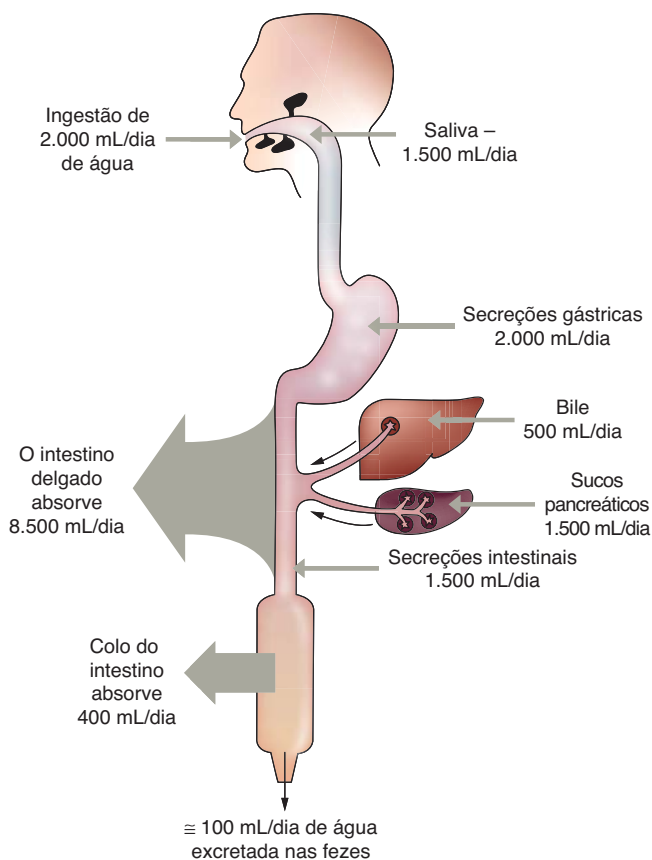


FIGURA 32-5 O equilíbrio global de líquidos no trato gastrointestinal humano. Aproximadamente 2 L de água são ingeridos a cada dia e aproximadamente 7 L de várias secreções entram no trato gastrointestinal. Destes 9 L, cerca de 8,5 L são absorvidos no intestino delgado. Aproximadamente 0,5 L passa para o colo, que normalmente absorve 80 a 90% da água que chega até ele. (De Berne RM, Levy M, Koeppen BM, et al. *Physiology*. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2004, com permissão.)

TABELA 32-2**pH e secreções gastrointestinais**

Secreções	pH
Saliva	6-7
Suco gástrico	1,0-3,5
Bile	7-8
Líquido pancreático	8,0-8,3
Intestino delgado	6,5-7,5
Colo do intestino	7,5-8,0

do lúmen esofágico, produzindo varizes esofágicas. A mucosa esofágica sobre essas varizes pode se tornar desgastada, levando à hemorragia com risco de morte.

- d. Na ausência de desenvolvimento de colaterais adequadas, aumentos sustentados na pressão da veia porta podem causar o vazamento de líquidos contendo proteína a partir do mesentério, do TGI e do fígado para a cavidade peritoneal (ascite).

2. Circulação esplênica

- a. A cápsula esplênica em humanos, em contraste com muitos animais inferiores, não é muscular, o que limita a capacidade do baço de liberar o sangue armazenado em resposta à estimulação do SNS.
- b. As funções do baço para remover os eritrócitos da circulação: os eritrócitos passam através dos poros esplênicos, que podem ser menores do que os eritrócitos (células frágeis não suportam esse trauma, e a hemoglobina liberada que resulta da sua ruptura é ingerida pelas células reticuloendoteliais do baço).

C. Inervação. O TGI recebe inervação de ambas as divisões do sistema nervoso autônomo (SNA), bem como de um sistema nervoso intrínseco (plexo mioentérico).

1. O componente craniano da inervação do SNP para o TGI (esôfago, estômago, pâncreas, intestino delgado, colo do intestino ao nível do colo transversal) é por via do nervo vago.
2. A porção distal do colo do intestino é ricamente suprida pelos parassimpáticos sacrais por meio dos nervos pélvicos do plexo hipogástrico.

D. Motilidade

1. Os dois tipos de motilidade gastrointestinal são as contrações de mistura e os movimentos propulsivos, caracterizados como **peristalse**.
2. O estímulo usual para a peristalse é a distensão. A peristalse também é reduzida pela atividade aumentada do SNP e por fármacos anticolinérgicos.

E. **Íleo paralítico**. Um íleo adinâmico pode ser aliviado por uma sonda colocada no intestino delgado e pela aspiração de líquido e de gás até o momento do retorno da peristalse.

F. **Glândulas salivares**. As glândulas salivares principais (parótida e submaxilar) produzem 0,5 a 1,0 mL/minuto de saliva (pH 6 a 7), amplamente em resposta à estimulação do SNP.

G. **Esôfago**. A porções terminais, superior e inferior do esôfago, funcionam como esfíncteres (*esfíncter esofágico superior [faringoesofágico]* e *esfíncter esofágico inferior [gastresofágico]*).

1. **Esfíncter esofágico inferior**. A pressão normal no esfíncter esofágico inferior é 10 a 30 mmHg no final da expiração (a pressão de barreira gástrica é calculada como a pressão no esfíncter esofágico inferior menos a pressão intragástrica). Essa pressão de barreira é considerada o principal mecanismo na prevenção do refluxo do conteúdo gástrico para dentro do esôfago.
 - a. A pressão cricoide reduz a pressão no esfíncter esofágico inferior, presumivelmente refletindo a estimulação dos mecanorreceptores na faringe criada pela pressão externa na cartilagem cricóidea (Fig. 32-6).
 - b. A administração de fármacos anestésicos pode reduzir a pressão no esfíncter esofágico superior mesmo antes da perda de consciência.
 - c. A influência, se houver, das alterações no tônus do esfíncter esofágico inferior e da pressão de barreira (tônus do esfíncter esofágico inferior menos a pressão gástrica) e a inalação subsequente de líquido gástrico durante anestesia permanecem não documentadas.
2. **Doença do refluxo gastresofágico**. O relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior, em vez da redução na pressão do esfíncter esofágico inferior, é o principal mecanismo da doença do refluxo gastresofágico (DRGE). Estima-se que aproximadamente 20% dos adultos nos Estados Unidos apresentem sintomas de DRGE.
3. **Hérnia de hiato**. A maioria dos pacientes com refluxo gastresofágico moderado a grave tem hérnia de hiato (pode promover refluxo gastresofágico por represar ácido gástrico no saco hernial).

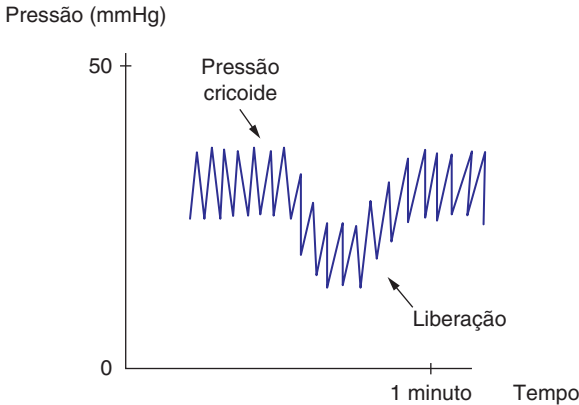


FIGURA 32-6 A aplicação de pressão cricoide causa redução na pressão do esfíncter esofágico inferior. (De Chassard D, Tournadre JP, Berrada KR, et al. Cricoid pressure decreases lower esophageal sphincter tone in anaesthetized pigs. *Can J Anaesth.* 1996;43:414-417, com permissão.)

H. **Estômago** (Fig. 32-7). A capacidade de secretar íons hidrogênio na forma de ácido clorídrico é uma característica da função gástrica.

1. Secreções gástricas

- A secreção gástrica diária total é de aproximadamente 2 litros com um pH de 1,0 a 3,5 (o estômago secreta apenas alguns mililitros de suco gástrico a cada hora durante os períodos entre a digestão).
- Um forte estímulo emocional, como ocorre no pré-operatório, pode aumentar a secreção interdigestória de suco gástrico altamente ácido para > 50 mL por hora.

2. Volume de suco gástrico e velocidade de esvaziamento gástrico

- Mecanismos neurais e humorais influenciam enormemente o volume de suco gástrico e o tempo de esvaziamento gástrico (a estimulação do SNP aumenta a secreção de suco gástrico e a motilidade estomacal, e a estimulação do SNS tem um efeito oposto).
- A eliminação dos líquidos não nutrientes é um processo exponencial (volume de líquido esvaziado por unidade de tempo é diretamente proporcional ao volume presente no estômago), ao passo que o esvaziamento de sólidos é um processo linear (Fig. 32-8). O esvaziamento de líquidos do estômago começa dentro de um minuto da ingestão, e o es-

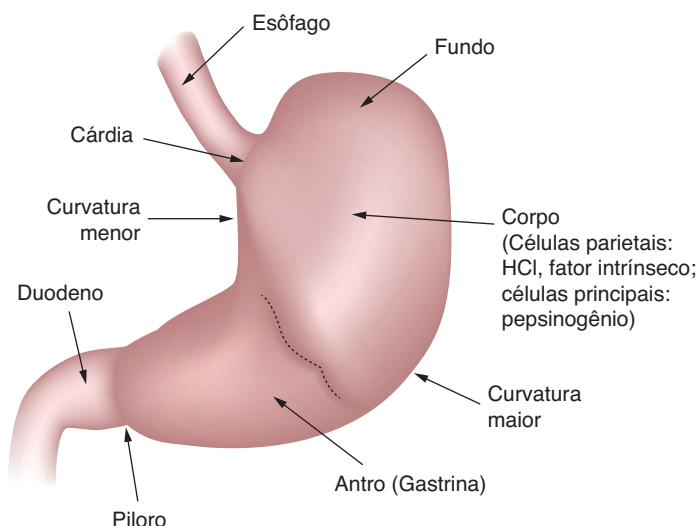


FIGURA 32-7 Anatomia do estômago indicando o local de produção de secreções. O muco é secretado em todas as partes do estômago.

- vaziamento de sólidos começa geralmente após o período de retardo de 15 a 137 minutos (tempo médio de 49 minutos).
- O esvaziamento gástrico não é retardado após a ingestão de 300 mL de água. Um conteúdo altamente calórico (glicose) e/ou com alto teor lipídico reduz a velocidade de esvaziamento dos sólidos do estômago.
 - O esvaziamento gástrico retardado para sólidos é a anormalidade mais consistente em pacientes diabéticos com gastroparesia.
 - Certos fármacos (opioides, agonistas β -adrenérgicos e antidepressivos tricíclicos) podem lentificar o esvaziamento gástrico. O álcool, pelo menos nas concentrações presentes no vinho, não afeta significativamente o esvaziamento gástrico de líquidos e sólidos. Concentrações mais altas de álcool, como no uísque, causam lentificação do esvaziamento gástrico. O tabagismo tem demonstrado retardar o esvaziamento de sólidos, embora possa acelerar o esvaziamento de líquidos.
 - Fármacos pró-cinéticos gástricos, como a metoclopramida, podem acelerar o esvaziamento de sólidos e líquidos.

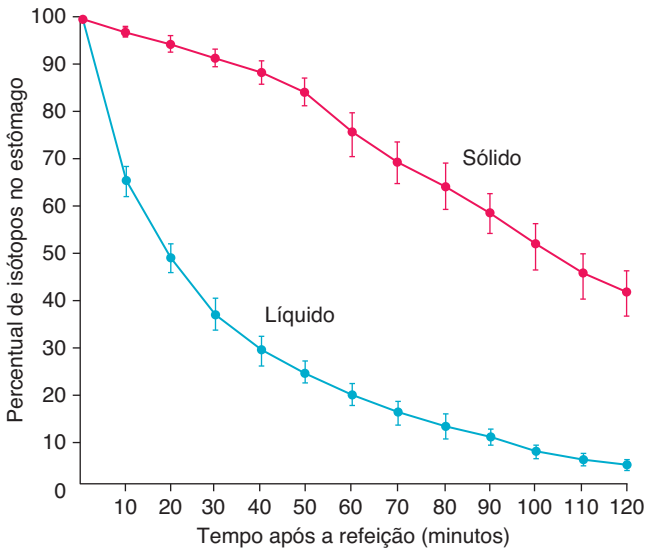


FIGURA 32-8 O esvaziamento gástrico de líquidos é exponencial, ao passo que o esvaziamento de sólidos é um processo linear. (De Minami H, McCallum RW. The physiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology*. 1984;86:1592-1610, com permissão.)

3. Esvaziamento gástrico antes de cirurgia eletiva

- Líquidos claros podem ser administrados a pacientes adultos agendados para cirurgia eletiva até duas horas antes da indução de anestesia sem aumento do volume de líquidos gástricos.
- São necessárias de 3 a 4 horas para o estômago esvaziar o conteúdo de um desjejum leve (uma fatia de pão branco com manteiga e geleia, 150 mL de café sem leite ou açúcar, 150 mL de suco de laranja sem polpa). Esses dados são consistentes com a recomendação de um jejum de 6 horas após um desjejum leve.

4. Vômitos

- A barreira hematencefálica (BHE) é mal desenvolvida em torno da zona de gatilho quimiorreceptora, e as substâncias eméticas presentes na circulação são prontamente acessíveis a esse local.

- b. A serotonina agindo nos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT₃) é um importante sinal emético pela via neural a partir do TGI que termina na zona de gatilho quimiorreceptora (antagonismo farmacológico desse sinal emético resulta em efeitos antieméticos).
- I. **Intestino delgado.** O intestino delgado recebe aproximadamente 9 litros de líquido diariamente (2 litros da dieta e o resto representado como secreções gastrintestinais), mas apenas 1 a 2 litros do quimo entra no colo do intestino. O intestino delgado é o local da maior parte da digestão e da absorção de proteínas, de gorduras e de carboidratos (Tabela 32-3).
- J. **Colo do intestino**
1. As funções do colo do intestino são absorção de água e eletrólitos do quimo e armazenamento de fezes (Fig. 32-9).
 2. A estimulação vagal causa contrações segmentares da porção proximal do colo, e a estimulação dos nervos pélvicos causa movimentos explosivos. A ativação do SNS inibe a atividade colônica. As bactérias estão previsivelmente presentes no colo.
- K. **O pâncreas** serve como uma glândula endócrina (produz insulina e glucagon) e exócrina (íons bicarbonato para neutralizar o conteúdo duodenal e enzimas digestivas para iniciar a quebra de carboidratos, de proteínas e de gorduras).

TABELA 32-3**Local de absorção**

	Duodeno	Jejuno	Íleo	Colo
Glicose	++	+++	++	0
Aminoácidos	++	+++	++	0
Ácidos graxos	+++	++	+	0
Sais biliares	0	+	+++	0
Vitaminas hidrossolúveis	+++	++	0	0
Vitamina B ₁₂	0	+	+++	0
Sódio	+++	++	+++	+++
Potássio	0	0	+	++
Hidrogênio	0	+	++	++
Cloreto	+++	++	+	0
Cálcio	+++	++	+	?

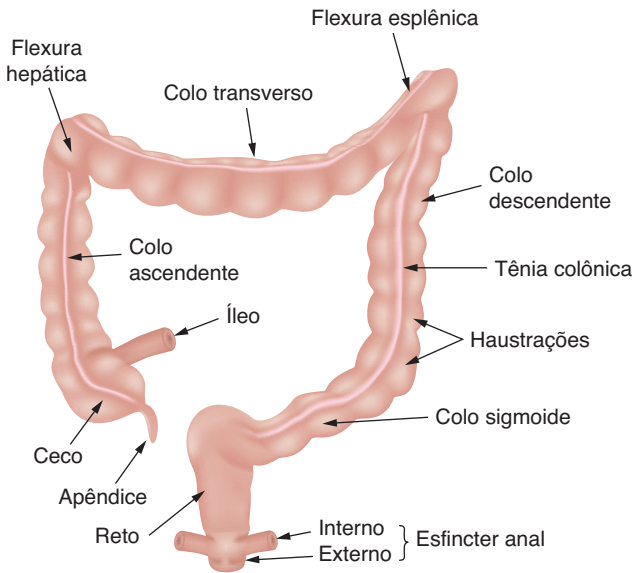


FIGURA 32-9 Anatomia do colo do intestino.

Metabolismo

I. Metabolismo dos nutrientes. Uma das funções mais importantes do trato gastrointestinal (TGI) é a ingestão de nutrientes (carboidratos, proteínas, lipídeos, sais minerais, vitaminas e água) que o organismo usa para produção de energia, criação de proteínas complexas e radicais lipídicos e manutenção dos eletrólitos e reserva total de água do corpo. A produção de energia envolve a oxidação de nutrientes (carboidratos, gorduras e proteínas), que resulta na criação de ligações de fosfato altamente energéticas nas quais a energia é armazenada para processos vitais, com a produção de dióxido de carbono e água como produtos secundários. O composto de fosfato de alta energia mais importante é o trifosfato de adenosina (ATP) (Tabela 33-1) (Figuras. 33-1 e 33-2).

II. Metabolismo de carboidratos. Os carboidratos compreendem um grupo de compostos orgânicos que inclui açúcares e amidos e, além de carbono, contém hidrogênio e oxigênio na mesma proporção que a água (2:1). Os açúcares são uma importante fonte de energia para o corpo e a única fonte de energia para o cérebro. O fígado é o local do metabolismo dos carboidratos onde ocorre a regulação de seu armazenamento e a produção de glicose.

A. Glicogênio

1. Após entrar nas células, a glicose pode ser usada imediatamente para liberação de energia para as células ou pode servir de substrato para a síntese de glicogênio.
2. O fígado e os músculos esqueléticos são capazes de armazenar grandes quantidades de glicogênio, mas todas as células podem armazenar um pouco de glicose, como glicogênio. O fígado armazena glicogênio para liberar glicose durante o jejum, e os músculos, que podem armazenar até 90% da glicose contida em uma refeição, catabolizam glicogênio durante um exercício vigoroso.

TABELA 33-1

Estimativa de gasto energético em adultos

Atividade	Gasto calórico (kcal/minuto)
Basal	1,1
Sentado	1,8
Caminhando (4 quilômetros/hora)	4,3
Caminhando (6,5 quilômetros/hora)	8,2
Subindo escadas	9,0
Nadando	10,9
Pedalandando (21 quilômetros/hora)	11,1

- B. **Gliconeogênese** é a formação de glicose a partir de aminoácidos e da porção glicerol da gordura. A gliconeogênese é estimulada pela hipoglicemia.
- C. **Liberação de energia a partir da glicose**
1. A glicose é dividida, progressivamente, em duas moléculas de piruvato, as quais podem entrar no ciclo do ácido cítrico.

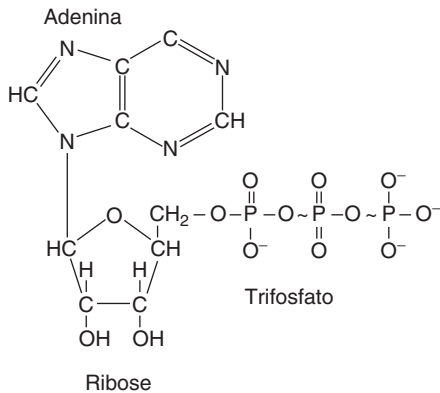


FIGURA 33-1 O metabolismo dos nutrientes nas células é direcionado para a síntese de trifosfato de adenosina (ATP). A energia necessária para processos fisiológicos e reações químicas é derivada das ligações de fosfato altamente energéticas do ATP.

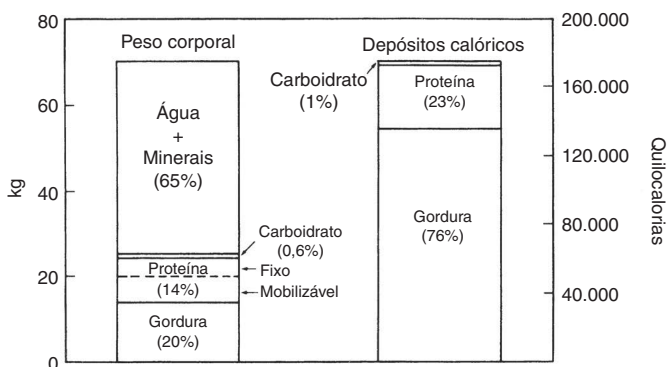


FIGURA 33-2 Comparação da composição do peso corporal com depósitos calóricos. (De Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, *Physiology*. 5ª ed. St Louis, MO: Mosby; 2004, com permissão.)

2. O meio mais importante pelo qual a energia é liberada da molécula de glicose é pela glicólise (divisão da molécula de glicose com fosforilação oxidativa subsequente). A fosforilação oxidativa ocorre apenas na mitocôndria e na presença de quantidade adequada de oxigênio.

D. Glicólise anaeróbia

1. Na ausência de quantidades adequadas de oxigênio, uma pequena quantidade de energia pode ser liberada por meio de glicólise anaeróbia (a glicose é o único nutriente que pode servir de substrato para a formação da ATP sem a presença de oxigênio).
- E. Uma doença grave no fígado pode interferir na sua capacidade de converter ácido láctico em glicose, levando a uma acidose metabólica.

III. Metabolismo lipídico

- A. Os lipídeos contêm uma grande quantidade de energia potencial, mas também são importantes como componentes estruturais da membrana celular, na sinalização de vias e como precursores para diversas citocinas.
- B. Um tronco glicerol, ao qual três moléculas de ácidos graxos estão ligadas, é conhecida como um triglicéride. Uma molécula de triglicéride na qual um dos ácidos graxos terminais é substituído por um íon de fosfato, é conhecida como fosfolípideo. Os fosfolípideos são os blocos de construção das membranas celulares e da mielina.
 1. Os triglicérides, após a absorção pelo TGI, são transportados para a linfa e, então, por meio do ducto torácico, para dentro

da circulação em forma de gotículas conhecidas como *quilo-mícrons*.

2. Os triglicérides são usados no corpo principalmente para fornecer energia para os processos metabólicos similares àqueles abastecidos por carboidratos.
- C. As moléculas que são parte lipídeos e parte proteínas, as lipoproteínas, também são, primariamente, sintetizadas no fígado (Tabela 33-2).
1. Todo o colesterol do plasma é encontrado em complexos lipoproteicos, com lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) representando o principal componente de colesterol no plasma.
 2. Essas LDLs fornecem colesterol para os tecidos, onde ele é um componente essencial de todas as membranas celulares e é usado na síntese de corticosteroides e de hormônios sexuais.
 3. Um sistema intrínseco de controle por retroalimentação aumenta a produção endógena de colesterol quando a ingestão exógena diminui, explicando a redução relativamente modesta da concentração de colesterol no plasma oriunda de dietas de baixo colesterol.
 - a. Se o aumento endógeno da síntese de colesterol é bloqueado por meio de fármacos que inibem a hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA), então haverá uma diminuição significativa na concentração de colesterol no plasma.
 - b. Os fármacos que inibem seletivamente a HMG-CoA são conhecidos como estatinas (diminuem significativamente a concentração de colesterol LDL no plasma e parecem fornecer proteção contra eventos cardíacos agudos, talvez refletindo efeitos anti-inflamatórios).

IV. Metabolismo proteico (Tabela 33-3). Todas as proteínas são compostas dos mesmos 20 aminoácidos e vários deles devem ser fornecidos na dieta, pois não podem ser formados endogenamente (aminoácidos essenciais) (Tabela 33-4). Os aminoácidos são ácidos relativamente fortes e existem no sangue, principalmente, na forma ionizada.

A. Armazenamento de aminoácidos

1. Imediatamente após entrar nas células, os aminoácidos são conjugados, sob a influência de enzimas intracelulares, em proteínas celulares. Essas proteínas podem ser rapidamente decompostas novamente em aminoácidos sob a influência de enzimas digestivas intracelulares lipossomais. Os aminoácidos resultantes podem, então, ser transportados para fora das células e para dentro do sangue, para otimizar a concentração de aminoácido no plasma.

TABELA 33-2						
Composição de lipídeos no plasma						
	Fosfolipídeo (%)	Triglicérides (%)	Colesterol livre (%)	Ésteres de colesterol	Proteína (%)	Densidade
Quilomícrons	3	90	2	3	2	0,94
LDL	21	6	7	46	20	1,019-1,063
HDL	25	5	4	16	50	1,063-1,21
IDL	20	40	5	25	10	1,006-1,019
VLDL	17	55	4	18	8	0,94-1,006

HDL, lipoproteína de alta densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

TABELA 33-3**Tipos de proteínas**

Globular	Fibrosa	Conjugada
Albumina	Colágeno	Mucoproteína
Globulina	Fibras de elastina	Componentes estruturais de células
Fibrinogênio	Queratina	
Hemoglobina	Actina	
Enzimas	Miosina	
Nucleoproteínas		

2. Os tecidos podem sintetizar novas proteínas a partir de aminoácidos contidos no sangue. Esta resposta é nítida em relação à síntese de proteína nas células cancerígenas. Células cancerígenas são usuárias prolíficas de aminoácidos e, simultaneamente, as proteínas dos outros tecidos se tornam acentuadamente depletadas, contribuindo para a caquexia.
- B. **As proteínas do plasma** são representadas por (a) albumina, que fornece pressão coloidosmótica; (b) globulinas, que são necessárias para imunidade inata e adquirida; e (c) fibrinogênio, que se polimeriza em longos fios de fibrina durante a coagulação do sangue. Essencialmente, toda a albumina, o fibrinogênio e 60% a 80% das globulinas

TABELA 33-4**Aminoácidos**

Essenciais	Não essenciais
Arginina	Alanina
Histidina	Asparagina
Isoleucina	Ácido aspártico
Leucina	Cisteína
Lisina	Ácido glutâmico
Metionina	Glutamina
Fenilalanina	Glicina
Treonina	Prolina
Triptofano	Serina
Valina	Tirosina

do plasma são formadas no fígado. Devido ao equilíbrio reversível entre as proteínas do plasma e as outras proteínas do corpo, uma das terapias mais eficazes para deficiência aguda de proteína é a administração intravenosa (IV) de proteínas do plasma. Em algumas horas, os aminoácidos da proteína administrada distribuem-se pelas células do corpo para formar proteínas onde for necessário.

1. **A albumina** é a proteína do plasma mais abundante e é responsável, principalmente, por manter a pressão osmótica do plasma. Além disso, a albumina é importante como transportadora de substâncias ligadas ao plasma, em geral fármacos administrados exogenamente.
 - a. A síntese diária normal de albumina é 10 g, aproximadamente, e a meia-vida para essa proteína pode ser de até 22 dias (a concentração sérica de albumina pode não diminuir perceptivelmente em estágios iniciais de falência hepática aguda).
 - b. Embora um baixo nível sérico de albumina seja um fator prognóstico ruim em uma doença crítica, a suplementação não tem melhorado o prognóstico.
2. **Fatores de coagulação**
 - a. Os hepatócitos sintetizam todos os fatores de coagulação, com exceção do fator von Willebrand e do fator VIIIc.
 - b. A coagulação pode ser rapidamente comprometida por falência aguda do fígado, refletindo a curta meia-vida plasmática para muitos componentes críticos (fator VII, 100-300 minutos).
3. **Uso de proteínas para obter energia**
 - a. Uma vez que as células contêm o maior número de aminoácidos possíveis, qualquer aminoácido adicional é desaminado (desaminação oxidativa) em cetoácidos que podem entrar no ciclo do ácido cítrico.
 - b. A amônia resultante de uma desaminação é convertida em ureia no fígado para excreção pelos rins.
 - c. A conversão de aminoácidos em glicose ou glicogênio é chamada de **gliconeogênese**, e a conversão de aminoácidos em ácidos graxos chama-se **cetogênese**.

V. Os efeitos do estresse no metabolismo

- A. Os metabolismos de carboidratos, de lipídeos e de proteínas são alterados significativamente pelo estresse.
- B. Em resposta ao estresse, o corpo aumenta a secreção de cortisol, de catecolaminas e de glucagon, resultando em uma produção elevada de glicose endógena (gliconeogênese hepática) e hiperglicemia (para fornecer glicose necessária para produção de ATP nas células que estão envolvidas nas respostas de luta ou fuga).

- C. A glicose exógena administrada a pacientes feridos ou sépticos tem um efeito mínimo na gliconeogênese e na lipólise. Por outro lado, a administração de glicose em pacientes em jejum reduz a gliconeogênese e a lipólise.

VI. Obesidade

- A. A capacidade de conservar energia na forma de tecido adiposo seria, em algum momento, uma vantagem em termos de sobrevivência. Hoje, a combinação de fácil acesso a comidas altamente calóricas e estilo de vida sedentário predispueram a consequências metabólicas adversas nesses genes presumidamente maladaptativos. Além disso, certos medicamentos são comumente associados a ganho de peso (Tabela 33-5).
- B. A obesidade é o problema nutricional mais comum e dispendioso nos Estados Unidos.
1. Com base no índice de massa corporal (IMC) (peso, em quilogramas, dividido pela altura ao quadrado, em metros), 67% dos homens adultos e 62% das mulheres adultas estão acima do peso ($\text{IMC} \geq 25$).
 2. Indivíduos com $\text{IMC} > 35$ têm obesidade classe II, e de classe III se o IMC for > 40 .
 3. Um IMC de ≥ 28 é associado com um aumento de 3 a 4 vezes no risco de doença cardíaca isquêmica, acidente vascular encefálico (AVE) e diabetes melito (DM) comparado com a população em geral. Uma medida de circunferência abdominal aumentada (> 102 cm em homens adultos e > 88 cm em mulheres adultas) é associada ao aumento do risco de doença cardíaca isquêmica, DM e hipertensão arterial sistêmica.

TABELA 33-5

Fármacos comumente associados com ganho de peso

Classificação	Fármaco	Fármaco alternativo
Antidepressivos	Antidepressivos tricíclicos IMAOs	ISRS
Antidiabéticos	Insulina Sulfonilureias Tiazolidinedionas	Metformina Acarbose
Antiepilépticos	Gabapentina Ácido valproico	Lamotrigina Topiramato
Antipsicóticos	Clozapina	Haloperidol
Esteroides	Glicocorticoides	

IMAOs, inibidores da monoaminoxidase; ISRS, inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

TABELA 33-6

Critérios para diagnóstico de síndrome metabólica (quaisquer três das seguintes características)

Característica	Achado específico
Circunferência abdominal	Homens > 102 cm Mulheres > 88 cm
Concentração de glicose no sangue (jejum)	> 110 mg/dL
Pressão arterial sistêmica alta	Sistólica > 130 mmHg Diastólica > 85 mmHg
Concentração sérica de triglicérides	> 150 mg/dL
Concentração do colesterol lipoproteína de alta densidade	Homens < 40mg/dL Mulheres < 50mg/dL

- O aumento do risco de morbidade e de mortalidade vai além de medidas do IMC e de distribuição de gordura, como é possível ver no diagnóstico de *síndrome metabólica*, que está presente em um paciente se ele tiver 3 dos 5 fatores de risco a seguir: circunferência abdominal aumentada, baixos níveis de colesterol HDL, alto nível de triglicérides, hipertensão e intolerância à glicose (Tabela 33-6).
- O risco de anestesia pode aumentar em pacientes obesos de classe II e III, como reflexo de dificuldades mecânicas (vias aéreas, posicionamento e ventilação), assim como a incidência de condições comórbidas (DM e hipertensão arterial sistêmica [HAS]).
- O tratamento da obesidade, diminuindo o consumo de calorias e aumentando a taxa metabólica (exercício), bem como buscando um decréscimo de peso corporal, no longo prazo, é altamente ineficiente. Tanto as proteínas quanto os carboidratos podem ser convertidos em gordura metabolicamente, não havendo evidência de que, mudando a proporção relativa de proteína, de carboidrato e de gordura em uma dieta, sem diminuir o consumo de calorias, haverá perda de peso.

C. Tratamento farmacológico

- O Orlistate inibe as lipases no lúmen gastrointestinal, antagonizando, assim, a hidrólise dos triglicérides e reduzindo a absorção de gordura em cerca de 30% (a perda de peso com o Orlistate é modesta, em média de 2,9 kg em 1 a 4 anos).
- A Lorcaserina é um antagonista seletivo de 5-HT_{2C} que ativa a produção de proopiomelanocortina e promove perda de peso por meio de saciedade.

Antieméticos

- I. **Introdução.** Junto com a dor, a náusea e o vômito pós-operatórios (NVPO) são as queixas mais importantes dos pacientes após cirurgia com anestesia e são a principal causa de internação hospitalar não antecipada após cirurgia ambulatorial. Sem profilaxia, as náuseas ocorrem em até 40% dos pacientes que são submetidos à anestesia geral, mas podem ocorrer em até 80% dos pacientes de alto risco.
- II. **Definição**
 - A. Embora a náusea e o vômito estejam intimamente relacionados, é possível ter um sem o outro ou vice-versa. Alguns fármacos são mais eficazes no tratamento do que outros.
 - B. Um paciente que experimenta náusea ou tem vômitos dentro de 24 horas de um procedimento cirúrgico que necessitou de anestesia atende os critérios para o diagnóstico de NVPO. A classificação é dividida ainda em NVPO precoce (dentro de 6 horas da emergência da anestesia) ou NVPO tardio (6 a 24 horas após o procedimento).
- III. **Incidência.** Do ponto de vista da satisfação do paciente, NVPO é um tema importante (os pacientes classificam os vômitos como o mais importante desfecho clínico da anestesia a ser evitado). A NVPO tem sido associada com morbidade, incluindo desidratação, anormalidades eletrolíticas, deiscência do ferimento, ruptura esofágica e comprometimento das vias aéreas.
- IV. **Fisiopatologia**
 - A. Pacientes com náusea têm uma sensação subjetiva da necessidade de vomitar.
 - B. Êmese, que é a expulsão do conteúdo estomacal pelo esôfago para a boca, pode ou não ser precedida por náusea. A êmese é diferente de regurgitação, na qual o material ácido gástrico reflui passivamente para dentro do esôfago devido à incompetência do esfíncter esofágico e à pressão abdominal elevada.

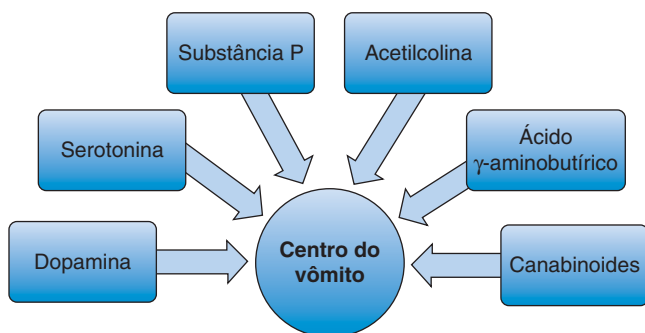


FIGURA 34-1 Sistemas farmacológicos que interagem com o centro do vômito.

1. A sequência de eventos que ocorre durante a êmese é controlada pelo centro do vômito, que se localiza no bulbo. Inúmeros neurotransmissores modulam a atividade do centro do vômito (Fig. 34-1). Agonistas e antagonistas desses neurotransmissores são usados para prevenir náuseas e vômitos.
2. Discretamente cefálica em relação ao centro do vômito está a zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ), que detecta substâncias químicas nocivas na corrente sanguínea (etanol em alta concentração).

V. Profilaxia. Os agentes antieméticos devem ser usados para a prevenção e tratamento da náusea e vômito quando indicados, mas não rotineiramente. De modo a determinar se a profilaxia está indicada, é importante avaliar a propensão do paciente a desenvolver NVPO de acordo com fatores de risco que aumentam ou diminuem a chance do paciente de experimentar NVPO.

- A. **Fatores do paciente.** Mulheres, não tabagistas e aqueles com história de cinetose ou episódios prévios de NVPO têm um maior risco de experimentar NVPO.
- B. **Fatores cirúrgicos**
 1. Quanto mais longo o procedimento cirúrgico, maior o risco de um paciente desenvolver NVPO.
 2. Independentemente da duração, certos procedimentos cirúrgicos têm sido associados com uma maior incidência de NVPO (cirurgias ginecológicas; procedimentos laparoscópicos; cirurgia de orelha, nariz e garganta; mama, cirurgia plástica e procedimentos cirúrgicos ortopédicos).

3. Entre adultos, o risco é reduzido com o envelhecimento.

- C. **Fatores anestésicos.** Agentes anestésicos inalatórios, óxido nitroso, neostigmina e opioides foram implicados na gênese de NVPO (a correlação é limitada, e a maioria dos sistemas de escore usada para identificar os pacientes em risco de NVPO não usa fatores anestésicos como fatores de risco).

VI. Intervenções farmacológicas. Uma abordagem multimodal para a profilaxia em pacientes de alto risco para o desenvolvimento de NVPO e como terapia de resgate em pacientes que desenvolvem NVPO na unidade de cuidados pós-anestésicos tem uma boa atuação devido à complexidade dos sistemas envolvidos na patogênese das NVPO (Tabela 34-1).

A. Anticolinérgicos: escopolamina

1. **Prevenção da náusea induzida pelo movimento e da NVPO.**
A absorção transdérmica de escopolamina fornece concentrações plasmáticas terapêuticas sustentadas que protegem contra

TABELA 34-1

Terapias farmacológicas para o tratamento de náuseas de vômitos

Anticolinérgicos	Atropina Hioscina Escopolamina
Benzamidas	Metoclopramida
Benzodiazepínicos	Midazolam
Butirofenonas	Droperidol Haloperidol
Canabinoides	Dronabinol Nabilona
Glicocorticoides	Dexametasona
Antagonistas do 5-HT ₃	Dolasetrona Granisetrona Ondansetrona Palonosetrona Ramosetrona Tropisetrona
Antagonistas da neurocinina-1	Aprepitanto Fosaprepitanto
Fenotiazinas	Proclorperazina Prometazina Clorpromazina

náusea induzida por movimento, geralmente sem introduzir efeitos colaterais proibitivos, como sedação, cicloplegia ou ressecamento de secreções. A aplicação transdérmica de um adesivo de escopolamina tem mostrado exercer efeitos antieméticos significativos em pacientes tratados com analgesia controlada pelo paciente ou morfina epidural para o manejo da dor pós-operatória.

2. **Síndrome anticolinérgica central.** A escopolamina e a atropina podem entrar no sistema nervoso central (SNC) e produzir sintomas caracterizados como síndrome anticolinérgica central. Os sintomas variam de inquietação e alucinações a sonolência e perda da consciência.
 - a. Fisostigmina, um fármaco anticolinesterase que é uma amina terciária lipossolúvel administrada em doses de 15 a 60 $\mu\text{g/kg}$ por via IV, é um tratamento específico para a síndrome anticolinérgica central.
 - b. A síndrome anticolinérgica central frequentemente é confundida com a recuperação tardia da anestesia ou confusão.
 3. **Overdose**
 - a. A *overdose* deliberada ou acidental com um fármaco anticolinérgico produz uma rápida instalação de sintomas característicos de bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos (boca seca, dificuldade em falar e deglutição, visão borrada, fotofobia e taquicardia proeminente). A pele é seca e com rubor, e uma erupção pode aparecer, especialmente sobre a face, o pescoço e o tórax superior (área de rubor). A temperatura corporal provavelmente está aumentada pelos fármacos anticolinérgicos, em especial quando a temperatura ambiental também está aumentada. Crianças menores são particularmente vulneráveis a aumentos induzidos por fármacos na temperatura corporal (febre da atropina).
 - b. A fisostigmina, administrada em doses de 15 a 60 $\mu\text{g/kg}$ IV, é o tratamento específico para a reversão dos sintomas (doses repetidas desse fármaco anticolinesterase podem ser necessárias devido ao seu rápido metabolismo).
 4. **Pressão de barreira diminuída.** A administração de atropina, 0,6 mg IV, ou glicopirrolato, 0,2 a 0,3 mg IV, reduz a pressão no esfíncter esofágico inferior e, assim, reduz a pressão de barreira e a resistência inerente ao refluxo de líquido ácido para o esôfago.
- B. **Benzamidas: a metoclopramida** estimula o trato gastrointestinal (TGI) por meio de um mecanismo colinérgico que resulta em aumento da motilidade gástrica e do intestino delgado.

1. Devido à sua atividade antidopaminérgica, a metoclopramida deve ser usada com cautela, se for usada, em pacientes com doença de Parkinson, síndrome das pernas inquietas ou nos que têm distúrbios dos movimentos relacionados com inibição ou depleção da dopamina.
 2. A acatisia, uma sensação de desconforto ou inquietação nas extremidades inferiores, pode seguir a administração IV de metoclopramida, às vezes de forma tão grave que pode resultar em cancelamento da cirurgia ou que pode se manifestar na unidade de cuidados pós-anestésicos.
- C. **Benzodiazepínicos: midazolam**, se usado por seu efeito antiemético, deve ser administrado IV ao final do procedimento cirúrgico ou por infusão contínua em pacientes intubados e ventilados na unidade de cuidados intensivos.
- D. **Butirofenonas: droperidol e haloperidol**
1. A restrição da U.S. Food and Drug Administration (FDA) a respeito do droperidol era para doses mais altas do que o necessário para o tratamento de NVPO. Devido à sua eficácia em doses baixas, o uso do droperidol tem aumentado nos últimos anos para profilaxia e como terapia de resgate como antiemético. Doses profiláticas de droperidol de 0,625 a 1,25 mg IV são eficazes para a prevenção e tratamento de NVPO.
 2. O haloperidol também tem propriedades antieméticas quando usado em doses baixas, 0,5 a 2 mg IV.
 3. Sintomas extrapiramidais são um risco dessas medicações (devem ser usadas com cuidado, quando usadas, em pacientes com doença de Parkinson, síndrome das pernas inquietas e outras doenças relacionadas com atividade dopaminérgica).
 4. Em pacientes nos quais o antagonismo da dopamina não é uma preocupação, o droperidol é tão eficaz quanto a dexametasona ou o ondansetron na prevenção e no tratamento de NVPO.
- E. **Corticosteroides: a dexametasona** tem eficácia similar ao ondansetron e ao droperidol e com um perfil mínimo de efeitos colaterais associados com o uso em dose única. Pacientes obesos e diabéticos estão em maior risco de hiperglicemia perioperatória quando recebem uma única dose de dexametasona.
- F. **Os antagonistas do receptor 5-HT₃** resultam em um efeito antiemético.
1. **Usos clínicos**
 - a. Os antagonistas do receptor 5-HT₃ (ondansetron, tropisetron, granisetrona, dolasetrona) representam um avanço significativo na profilaxia e no tratamento das náuseas e dos vômitos, porque eles são altamente específicos e produzem efeitos colaterais mínimos.

- b. Os fármacos que agem como antagonistas competitivos nos receptores 5-HT₃ são antieméticos úteis na profilaxia e no tratamento das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia.
 - c. A conveniência do uso, eficácia e perfil de segurança são algumas das razões para a popularidade dos antagonistas do receptor 5-HT₃ para o manejo de NVPO.
2. **Comparação com outros antieméticos.** O ondansetron (4 mg), a dexametasona (4 mg) e o droperidol (1,25 mg) administrados por via IV como terapia profilática antes da indução da anestesia geral são igualmente eficazes na redução da incidência de NVPO.
3. **Farmacocinética.** Os antagonistas do receptor 5-HT₃ são prontamente absorvidos após a administração oral e atravessam imediatamente a barreira hematoencefálica (BHE). Seguindo a administração IV, a concentração cerebral máxima é obtida rapidamente.
4. **A ondansetrona** é relacionada estruturalmente com a serotonina e possui propriedades antagonistas específicas do subtipo do receptor 5-HT₃ sem alterar a atividade do receptor da dopamina, histamina, adrenérgico ou colinérgico. Como resultado, a ondansetrona é livre de efeitos colaterais neurológicos comuns ao droperidol e à metoclopramida.
- a. A ondansetrona é eficaz quando administrado por via oral (VO) ou IV. A característica mais significativa da profilaxia e do tratamento com ondansetrona é a relativa liberdade de efeitos colaterais.
 - b. A ondansetrona e outros antagonistas dos receptores 5-HT₃ podem causar discreto prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (ECG) de pacientes tratados (não tem causado preocupação).
 - c. A ondansetrona, 4 a 8 mg IV (administrada durante 2-5 minutos imediatamente antes da indução da anestesia), é altamente efetiva para reduzir a incidência de NVPO em uma população de pacientes suscetíveis (cirurgia ginecológica ambulatorial, cirurgia da orelha média). A administração oral (0,15 mg/kg) ou IV (0,05 a 0,15 mg/kg) de ondansetrona é eficaz para reduzir a incidência de vômitos pós-operatórios em crianças pré-adolescentes submetidas à cirurgia ambulatorial, incluindo amidalectomia e cirurgia de estrabismo.
5. A tropisetrona compartilha os efeitos benéficos e efeitos colaterais da ondansetrona. Esse fármaco também é eficaz no tratamento de sintomas relacionados com a síndrome carcinoide e também pode ter propriedades gastrocinéticas.

6. A granisetrona é eficaz VO e IV (0,02 a 0,04 mg/kg IV é eficaz na prevenção de vômitos induzidos por quimioterapia e NVPO).
7. A dolasetrona é antagonista do receptor 5-HT₃, altamente potente e seletivo que é eficaz na prevenção das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e NVPO seguindo a administração oral ou IV (uma única dose IV de dolasetrona, 1,8 mg, é equivalente a ondansetrona, 32 mg IV, e granisetrona, 3 mg IV, na prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia).

G. Antagonistas dos receptores da histamina

1. O dimenidrinato (comercializado como Dramin®) é eficaz na prevenção de NVPO, bem como da cinetose.
2. A administração de dimenidrinato, 20 mg IV, em adultos, diminui os vômitos após cirurgia ambulatorial. Em crianças, o dimenidrinato, 0,5 mg/kg IV, diminui significativamente a incidência de vômitos após cirurgia de estrabismo.

Fármacos que agem na motilidade gastrointestinal

- I. **Introdução.** A aspiração durante a anestesia geral ocorre em aproximadamente 1 em cada 8.500 adultos e 1 em cada 4.400 crianças com menos de 16 anos de idade (risco aumentado para cirurgias de emergência, especialmente obstrução intestinal). Os fatores associados com complicações pulmonares da aspiração incluem o volume e a acidez do conteúdo gástrico aspirado. Os fármacos que aumentam o pH do conteúdo gástrico (antiácidos) e que reduzem o volume do conteúdo gástrico (fármacos procinéticos) têm um papel na redução da gravidade das sequelas da aspiração do conteúdo gástrico. A aplicação das Recomendações de Jejum da Força Tarefa da Sociedade Americana de Anestesiologia também pode reduzir o risco de aspiração pulmonar.
- II. **Antiácidos orais.** Os antiácidos são fármacos que neutralizam (removem íons hidrogênio) os ácidos do conteúdo gástrico ou diminuem a secreção de ácido clorídrico no estômago. A falha ocasional de certos antiácidos em aumentar o pH do suco gástrico pode refletir a mistura inadequada com o conteúdo estomacal ou um volume muito grande de suco gástrico. A pneumonite associada com alterações funcionais e histológicas nos pulmões pode refletir uma reação de corpo estranho a partículas de antiácido inaladas.
 - A. Antiácidos (citrato de sódio) não particulados (claros) são menos propensos a causar uma reação de corpo estranho se forem aspirados, e sua mistura com o suco gástrico é mais completa do que a dos antiácidos particulados.
 - B. O início do efeito é mais rápido com o citrato de sódio do que com os antiácidos particulados, que requerem um maior tempo para a mistura adequada com o suco gástrico.
 - C. O citrato de sódio, 15 a 30 mL de uma solução a 0,3 mol por litro, administrado 15 a 30 minutos antes da indução da anestesia, é eficaz para aumentar de modo confiável o pH do suco gástrico em pacientes grávidas e não grávidas.

TABELA 35-1**Complicações da terapia antiácida**

Crescimento bacteriano no intestino delgado
Infecções do trato urinário
Urolitíase (administração crônica)
Eliminação renal alterada de fármacos (reflete pH urinário alterado)
Rebote ácido (característico dos antiácidos contendo cálcio)
Síndrome leite-álcali (hipercalcemia, alcalose sistêmica)
Hipofosfatemia (osteomalácia, osteoporose)
Interações medicamentosas (fornecimento rápido e absorção de fármacos como salicilatos, indometacina, naproxen, disponibilidade reduzida da cimetidina)

III. Complicações da terapia antiácida (Tabela 35-1)

IV. Antagonistas do receptor da histamina. A histamina induz a contração dos músculos lisos nas vias aéreas, aumenta a secreção de ácido no estômago e estimula a liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC). Os antagonistas do receptor da histamina se ligam ao receptor na membrana da célula efetora, para a exclusão das moléculas agonistas, sem ativar eles próprios o receptor (os antagonistas do receptor da histamina não inibem a liberação da histamina).

A. **Antagonistas do receptor H_1 .** Os antagonistas do receptor H_1 são caracterizados como antagonistas de primeira e de segunda geração. Os fármacos de primeira geração tendem a produzir sedação, e os fármacos de segunda geração são relativamente isentos de capacidade sedativa (Tabela 35-2). A seletividade dos antagonistas de segunda geração para os receptores H_1 diminui a toxicidade ao SNC.

1. **Farmacocinética.** Os antagonistas do receptor H_1 são bem absorvidos após a administração oral, frequentemente atingindo concentrações plasmáticas máximas dentro de 2 horas (Tabela 35-3).

2. **Usos clínicos**

a. Os antagonistas do receptor H_1 previnem e aliviam os sintomas da rinoconjuntivite alérgica (espirros, prurido nasal e ocular, rinorreia, lacrimejamento e eritema conjuntival), mas são menos eficazes para a congestão nasal característica de uma reação alérgica tardia. Os antagonistas do receptor H_1 de primeira geração têm efeitos sedativos que resultam em tempos de reação tardios.

b. A difenidramina é prescrita como um sedativo, um antipruriginoso e um antiemético (em combinação com opioides sistêmicos ou neuroaxiais para controlar náuseas e

TABELA 35-2**Farmacocinética dos antagonistas do receptor H_1**

	Tempo até o nível plasmático máximo (h)	Meia-vida de eliminação (h)	Velocidade de eliminação (mL/kg/minuto)
Antagonistas de primeira geração			
Clorfeniramina	2,8	27,9	1,8
Difenidramina	1,7	9,2	23,3
Hidroxizina	2,1	20,0	98
Antagonistas de segunda geração			
Loratadina	1,0	11,0	202
Acrivastina	0,85-1,4	1,4-2,1	4,56
Azelastina	5,3	22	8,5

Dados de Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H_1 -receptor antagonist drugs. *N Engl J Med.* 1994;330:1663-1670.

pruridos, havendo o risco conceitual de depressão da ventilação, mas a difenidramina neutraliza, de certo modo, a diminuição induzida pelos opioides na curva de resposta ventilatória ao CO_2 e não exacerba a depressão induzida pelos opioides da resposta ventilatória hipóxica durante a hipercarbia moderada).

- c. O uso de anti-histamínicos no tratamento agudo das reações anafiláticas é dirigido ao bloqueio de mais vasodilatação mediada pela histamina e da instabilidade hemodinâmica resultante, bem como à diminuição das complicações respiratórias e sistêmicas. Como tal, a administração de antagonistas do receptor H_1 mais a administração de adrenalina estão indicadas no tratamento da anafilaxia aguda. Estes fármacos também podem ser administrados profilaticamente para reações anafilactoides aos radiocontrastes.
3. **Efeitos colaterais**
 - a. Os antagonistas H_1 de primeira geração frequentemente têm efeitos adversos no SNC, incluindo sonolência, diminuição da vigilância, tempo de reação reduzido e comprometimento da função cognitiva.
 - b. Taquicardia é comum, e tem ocorrido prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (ECG), bloqueio cardíaco e arritmias cardíacas.

TABELA 35-3

Farmacocinética dos antagonistas do receptor H_2

	Cimetidina	Ranitidina	Famotidina	Nizatadina
Potência	1	4-10	20-50	4-10
EC ₅₀ (μg/mL) ^a	250-500	60-165	10-13	154-180
Biodisponibilidade (%)	60	50	43	98
Tempo até a concentração plasmática máxima (horas)	1-2	1-3	1,0-3,5	1-3
Volume de distribuição (L/kg)	0,8-1,2	1,2-1,9	1,1-1,4	1,2-1,6
Ligação com as proteínas plasmáticas (%)	13-26	15	16	26-35
Líquido cerebrospinal: plasma	0,18	0,06-0,17	0,05-0,09	Desconhecido
Eliminação (mL/minuto)	450-650	568-709	417-483	667-850
Eliminação hepática (%)				
Via oral	60	73	50-80	22
Via intravenosa	25-40	30	25-30	25
Eliminação renal (%)				
Via oral	40	27	25-30	57-65
Via intravenosa	50-80	50	65-80	75
Meia-vida de eliminação (horas)	1,5-2,3	1,6-2,4	2,5-4	1,1-1,6
Redução da dose na presença de disfunção renal	Sim	Sim	Sim	Sim
Disfunção hepática	Não	Não	Não	Não
Interferência com metabolismo de fármacos pelas enzimas do citocromo P450	Sim	Mínima	Não	Não

^aEC₅₀ indica a concentração plasmática do fármaco necessária para inibir a secreção de íons hidrogênio estimulada pela pentagastrina em 50%.
 Dados de Feldman M, Burton ME. *Histamine-2 receptor antagonists*. *N Engl J Med*. 1990;323:1672-1680.

- c. Os antagonistas H_1 de segunda geração não são propensos a produzir efeitos colaterais no SNC, e a exacerbação dos efeitos do diazepam ou do álcool é improvável com os fármacos de segunda geração.
 - d. A intoxicação por anti-histamínicos é similar ao envenenamento por anticolinérgicos e pode estar associada com convulsões e anormalidades da condução cardíaca, lembrando a *overdose* de antidepressivos tricíclicos.
- B. Antagonistas do receptor H_2 .** Cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina são antagonistas do receptor H_2 que produzem inibição seletiva e reversível da secreção de íons hidrogênio pelas células parietais mediadas por receptores H_2 .
- 1. **Mecanismo de ação.** Os receptores da histamina nas membranas basolaterais das células parietais gástricas secretoras de ácido são do tipo H_2 e, assim, não são bloqueadas pelos antagonistas H_1 convencionais.
 - a. As potências relativas dos quatro antagonistas do receptor H_2 para inibição da secreção dos íons hidrogênio gástricos variam de 20 a 50 vezes, com a cimetidina sendo a menos potente e a famotidina a mais potente (ver Tabela 35-3).
 - b. A duração da inibição varia de aproximadamente 6 horas, para a cimetidina, a 10 horas, para ranitidina, famotidina e nizatidina.
 - 2. **Farmacocinética.** A absorção da cimetidina, ranitidina e famotidina é rápida após a administração oral. Devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem, contudo, a biodisponibilidade desses fármacos é de aproximadamente 50% (ver Tabela 35-3).
 - a. A disfunção hepática não parece alterar significativamente a farmacocinética dos antagonistas do receptor H_2 .
 - b. O avançar da idade deve ser considerado ao determinar a dose dos antagonistas do receptor de H_2 (o *clearance* da cimetidina diminui 75% entre as idades de 20 e 70 anos).
 - 3. **Usos clínicos**
 - a. No período pré-operatório, os antagonistas do receptor H_2 têm sido administrados como quimioprofilaxia para aumentar o pH do suco gástrico antes da indução da anestesia. Contudo, as diretrizes de prática da Sociedade Americana de Anestesiologistas para o jejum pré-operatório e o uso de agente farmacológico para reduzir o risco de aspiração pulmonar afirmam que o uso pré-operatório de rotina de medicações que bloqueiam a secreção gástrica ácida para reduzir os riscos de aspiração pulmonar em pacientes

que não têm aumento aparente do risco de aspiração pulmonar não é recomendado.

- b. Quando indicado, porém, os antagonistas do receptor H_2 têm sido advogados como fármacos úteis no período pré-operatório para reduzir o risco de pneumonite ácida se ocorrer a inalação de líquido gástrico ácido no período perioperatório (cimetidina, 300 mg VO, 1,5 a 2 horas antes da indução de anestesia, com ou sem uma dose similar na noite anterior; famotidina dada na noite anterior e na manhã da cirurgia ou na manhã da cirurgia).
- c. Os antagonistas do receptor H_2 , em contraste com os antiácidos, não têm influência no pH do suco gástrico que já está presente no estômago.
- d. Os antagonistas do receptor H_2 atravessam a placenta, mas não afetam adversamente o feto quando administrados antes de um parto cesariano.
- e. A preparação pré-operatória de pacientes com histórias de alergia ou pacientes submetidos a procedimentos associados com uma probabilidade aumentada de reações alérgicas (administração de contraste radiográfico) pode incluir a administração profilática oral de um antagonista de receptor H_1 (difenidramina, 0,5 a 1,0 mg/kg) e um antagonista do receptor H_2 (cimetidina, 4 mg/kg) a cada 6 horas nas 12 a 24 horas que precedem o possível evento gatilho. Comumente, um corticosteroide administrado pelo menos 24 horas antes é adicionado a esse esquema.

4. **Efeitos colaterais** (Tabela 35-4)

5. **Interações medicamentosas** (Tabela 35-5)

V. Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são os fármacos mais eficazes disponíveis para controle da acidez e volume gástricos (Tabela 35-6).

A. **O omeprazol** provê inibição prolongada da secreção gástrica ácida, independentemente do estímulo, e inibe a secreção ácida diurna e noturna e a secreção ácida estimulada por alimentos em um grau significativamente maior do que os antagonistas do receptor H_2 . Esse fármaco cicatriza úlceras duodenais e, possivelmente, gástricas, mais rapidamente do que os antagonistas do receptor H_2 .

B. Medicação pré-operatória

1. O omeprazol aumenta efetivamente o pH do suco gástrico e diminui o volume de líquido gástrico em crianças e adultos (o início do efeito antissecretório gástrico do omeprazol após uma única dose oral de 20 mg ocorre dentro de 2 a 6 horas).

TABELA 35-4**Efeitos colaterais de antagonistas do receptor H_2**

Interação com receptores H_2 cerebrais (cefaleia, sonolência, confusão)
Interação com receptores H_2 cardíacos (bradicardia, hipotensão, bloqueio cardíaco)
Hiperprolactinemia
Pancreatite aguda
Transaminases hepáticas aumentadas
Desidratação da desidrogenase alcoólica
Trombocitopenia
Agranulocitose
Nefrite intersticial
Interfere com o metabolismo medicamentoso pelo citocromo P450

2. O omeprazol oral deve ser administrado > 3 horas antes da indução antecipada da anestesia para garantir a quimioprofilaxia adequada.

C. **Efeitos colaterais.** O omeprazol atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) e pode causar cefaleia, agitação e confusão.

VI. Procinéticos gastrintestinais. Os fármacos que modulam a motilidade exercem seus efeitos terapêuticos por meio do aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior, reforçando as contrações peristálticas e acelerando a velocidade de esvaziamento gástrico.

A. Bloqueadores dopaminérgicos

1. **A metoclopramida** age como fármaco procinético gastrintestinal que aumenta o tônus do esfíncter esofágico inferior e estimula a motilidade do TGI superior em pessoas normais e parturientes (único fármaco aprovado pela FDA para o tratamento de gastroparesia diabética).
 - a. A secreção gástrica de íons hidrogênio não é alterada.
 - b. O efeito global é uma eliminação acelerada de líquidos e sólidos gástricos (redução do tempo de esvaziamento gástrico) e um tempo de trânsito encurtado através do intestino delgado.
2. **Mecanismo de ação**
 - a. A metoclopramida produz estimulação colinérgica seletiva do TGI (efeito gastrocinético).
 - b. A metoclopramida atravessa a BHE, e, dentro do SNC, a inibição dos receptores da dopamina pela metoclopramida pode produzir efeitos colaterais extrapiramidais significativos.

TABELA 35-5

Interações medicamentosas com a cimetidina

Fármaco	Efeitos da cimetidina na concentração plasmática	Eliminação do fármaco (% de redução)	Mecanismo
Cetoconazol	Redução	Sem alteração	Diminuição da absorção devido a aumento do pH do suco gástrico que reduz a dissolução
Varfarina ^a	Aumento	23-36	Diminuição da hidroxilação do isômero dextrorrotatório
Teofilina ^a	Aumento	12-34	Diminuição da metilação
Fenitoína ^a	Aumento	21-24	Diminuição da hidroxilação (?)
Propranolol	Aumento	20-27	Diminuição da hidroxilação
Nifedipina	Aumento	38	Desconhecido
Lidocaína	Aumento	14-30	Diminuição <i>N</i> -desalquilação
Quinidina	Aumento	25-37	Diminuição da 3-hidroxilação (?)
Imipramina	Aumento	40	Diminuição da <i>N</i> -demetilação
Desipramina	Aumento	36	Diminuição da hidroxilação nos metabolizadores rápidos
Triazolam	Aumento	27	Diminuição da hidroxilação
Meperidina	Aumento	22	Diminuição da oxidação
Procainamida ^a	Aumento	28	Competição para secreção tubular renal

^aInterações medicamentosas menores também ocorrem com a ranitidina.Dados de Feldman M, Burton ME. *Histamine-2 receptor antagonists*. *N Engl J Med*. 1990; 323:1672-1680.

TABELA 35-6						
Farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons						
	Biodisponibilidade (%)	Tempo até a concentração plasmática máxima (h)	Ligação proteica (%)	Meia-vida de eliminação (h)	Metabolismo hepático	Interferência com o citocromo P450
Omeprazol	60	2-4	> 90	0,5-1,0	Sim	Mínima
Esomeprazol	60	2-4	> 90	0,5-1,0	Sim	Mínima
Lansoprazol	85	1,5-3,0	97	1,5	Sim	Mínima
Pantoprazol	77	2,5	98	1,9	Sim	Não
Rabeprazol	85	2,9-3,8	96	1	Sim	Não

3. **Farmacocinética.** A metoclopramida é absorvida rapidamente após administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas em 40 a 120 minutos. Um extenso metabolismo hepático de primeira passagem limita a biodisponibilidade em cerca de 75%.
4. Os usos clínicos da metoclopramida incluem (a) diminuição pré-operatória do volume de líquidos gástricos, (b) produção de um efeito antiemético, (c) tratamento de gastroparesia e (d) tratamento sintomático de refluxo gastroesofágico.
 - a. **Redução pré-operatória no volume de líquido gástrico.** A metoclopramida, 10 a 20 mg IV, durante 3 a 5 minutos, administrada 15 a 30 minutos antes da indução de anestesia, resulta em aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior e redução do volume de líquido gástrico. Esse efeito de esvaziamento gástrico da metoclopramida pode ter um benefício potencial antes da indução de anestesia em (a) pacientes que recentemente ingeriram alimentos sólidos, (b) pacientes de trauma, (c) pacientes obesos, (d) pacientes com diabetes melito (DM) e sintomas de gastroparesia e (e) parturientes, especialmente aquelas com história de esofagite (“azia”), sugerindo disfunção do esfíncter esofágico inferior e hipomotilidade gástrica. Independentemente dos efeitos do volume de líquidos gástricos, a administração de metoclopramida não altera de forma confiável o pH dos líquidos gástricos. É importante reconhecer que a inibição da motilidade gástrica induzida pelos opioides pode não ser reversível com a metoclopramida. Os efeitos benéficos da estimulação colinérgica pela metoclopramida no TGI podem ser contrabalançados pela administração concomitante de atropina na medicação pré-operatória.
 - b. **Produção de um efeito antiemético.** A metoclopramida diminui as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (provavelmente resulta de antagonismo dos efeitos da dopamina na zona de gatilho quimiorreceptora). A estase gástrica induzida pela morfina é revertida pela metoclopramida, e as náuseas e vômitos induzidos por opioides, que podem acompanhar a medicação pré-operatória ou o manejo da dor pós-operatória, são atenuados.
5. **Efeitos colaterais**
 - a. A metoclopramida não deve ser administrada a pacientes com doença de Parkinson conhecida, síndrome de pernas inquietas ou que tenham distúrbios de movimento relacionados à inibição ou depleção da dopamina.

- b. Acatisia, uma sensação de desconforto ou inquietação nas extremidades inferiores, pode seguir a administração IV da metoclopramida.
 - c. A administração IV da metoclopramida também pode estar associada com hipotensão, taquicardia, bradicardia e arritmias cardíacas.
 - d. A metoclopramida pode aumentar as ações sedativas dos depressores do SNC.
 - e. Seria prudente não administrar a metoclopramida a um paciente com suspeita ou com diagnóstico definido de obstrução mecânica ao esvaziamento gástrico. Do mesmo modo, a metoclopramida não é administrada após cirurgia gastrointestinal como piloroplastia ou anastomose intestinal, porque ela estimula a motilidade gástrica e pode retardar a cicatrização.
 - f. A metoclopramida tem um efeito inibitório sobre a atividade da colinesterase plasmática (pode explicar observações ocasionais de respostas prolongadas à succinilcolina). O metabolismo dos anestésicos locais à base de éster pode ser lentificado por diminuições na atividade da colinesterase plasmática induzida pela metoclopramida.
- B. **Macrolídeos.** O antibiótico eritromicina, bem como outros antibióticos macrolídeos (i.e., azitromicina), aumenta o tônus do esfíncter esofágico inferior, melhora a coordenação intraduodenal e promove o esvaziamento dos líquidos e sólidos gástricos em pacientes com gastroparesia diabética, em pacientes aguardando cirurgia de emergência, em pacientes normais e em pacientes na unidade de cuidados intensivos com intolerância alimentar (Fig. 35-1). Os efeitos colaterais dos compostos macrolídeos são os mesmos para qualquer outro antibiótico (a eritromicina deve ser usada se todos os outros agentes procinéticos tiverem falhado).

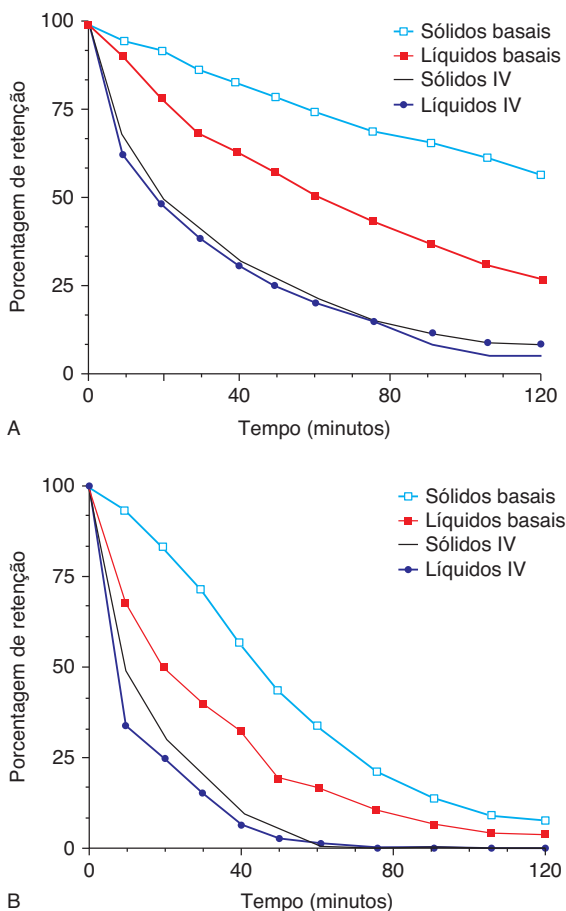


FIGURA 35-1 Eritromicina, 200 mg intravenosa durante 15 minutos, seguida da ingestão de uma refeição radiomarcada (ovos mexidos, torrada e água) resultou em esvaziamento mais rápido dos sólidos e líquidos (sólidos IV e líquidos IV) em pacientes com gastroparesia diabética (A) e pacientes sem diabetes (B) comparado com o esvaziamento gástrico na ausência de eritromicina (sólidos basais e líquidos basais). (De Urbain JLC, Vantrappen G, Janssens J, et al. Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabeticorum and normal and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. *J Nucl Med.* 1990;31:1490-1493, com permissão.)

Nutrição

I. Nutrição enteral e parenteral

- A. A nutrição enteral é definida como o fornecimento de nutrição a um paciente utilizando uma dieta que é administrada diretamente no trato gastrointestinal (TGI) (sonda nasogástrica, sonda nasoentérica, sonda de gastrostomia, sonda de jejunostomia).
- B. A nutrição parenteral é definida como administração de nutrientes diretamente na circulação venosa (veia periférica ou veia central). O termo *nutrição parenteral total* (NPT) é utilizado quando a única forma de suprir nutrientes é por meio da via parenteral.
- C. O suporte nutricional é caracterizado como o uso de nutrição enteral ou parenteral, em vez de uma dieta oral, ou em adição a ela.
- D. A NPT preexistente deve ser continuada durante o período perioperatório, e a nutrição enteral deve ser descontinuada por 6 horas antes de uma cirurgia (refletindo as recomendações de ingestão alimentar antes de cirurgia eletiva).

II. Suporte nutricional

- A. A nutrição parenteral total é programada para fornecer todos os elementos nutricionais orgânicos e inorgânicos essenciais necessários para manter a composição corporal ideal. A alimentação por meio do TGI (nutrição enteral) é preferível à alimentação intravenosa (IV) (nutrição parenteral).
 - 1. Mesmo se as necessidades calóricas e de nitrogênio do paciente não puderem ser atingidas com nutrição luminal, a via de alimentação enteral deve ser usada, a não ser que seja contraindicada (obstrução intestinal, área de superfície intestinal inadequada, diarreia intratável).
 - 2. As vias enteral e parenteral podem ser usadas simultaneamente para atingir os requisitos nutricionais, apesar de não haver evidência de que a combinação das duas para atingir as necessidades calóricas melhore o resultado.

TABELA 36-1**Indicações estabelecidas para uso de suporte nutricional**

Cirurgia eletiva grave em pacientes gravemente subnutridos
 Trauma grave (ferimentos contusos ou penetrantes, ferimentos na cabeça)
 Queimaduras
 Disfunção hepática
 Disfunção renal
 Receptores de transplante de medula óssea submetidos à quimioterapia intensiva
 Pacientes incapazes de comer ou absorver nutrientes por tempo indefinido (comprometimento neurológico, disfunção faríngea ou síndrome do intestino curto)
 Pacientes minimamente estressados e bem alimentados incapazes de comer por 7 a 10 dias

Adaptada de Souba WW. *Nutritional support*. *N Engl J Med*, 1997;336:41-48

- B. O suporte nutricional pré-operatório deve ser reservado para pacientes mal nutridos que serão submetidos à cirurgia eletiva.
1. A maioria dos pacientes não precisa de suporte nutricional, e os claros benefícios desta intervenção foram estabelecidos apenas para um seletivo grupo de pacientes (Tabela 36-1).
 2. Os pacientes que não devem retornar à sua alimentação oral regular dentro de 7 a 10 dias após a cirurgia devem começar o suporte nutricional dentro de 2 a 4 dias após a operação e dentro de 1 a 2 dias se estiverem na unidade de terapia intensiva (UTI).

III. A nutrição enteral é quase sempre preferível à nutrição parenteral. As metas incluem atender e atenuar a resposta metabólica ao estresse e, com isso, atenuar a lesão celular e modular a resposta imune à lesão. Inúmeras soluções enterais que contêm quantidades variadas de proteína (aminoácidos), carboidratos (glicose), gordura (triglicérides de cadeia média e longa), micronutrientes, macronutrientes e eletrólitos estão disponíveis.

- A. **A alimentação por sonda enteral** pode ser necessária quando os pacientes são incapazes de consumir oralmente comida liquefeita nutricionalmente completa. Na maioria das vezes, os pacientes recebem contínuas infusões de nutrição enteral por meio de uma sonda nasoentérica posicionada no estômago, duodeno ou jejuno. A colocação cirúrgica de um tubo de esofagogastrostomia ou gastrostomia pode ser indicada para a alimentação de longo prazo. A taxa de in-

fusão normalmente é de 100 a 120 mL por hora (uma taxa baixa de infusão previne a “síndrome de *dumping*”).

B. Efeitos colaterais

1. A alimentação enteral é interrompida frequentemente devido às reclamações do paciente (inchaço ou distensão, êmese, altos níveis de resíduos gástricos [normalmente de 200 a 250 mL]). A diarreia osmótica nessa situação é um diagnóstico de exceção (*Clostridia difficile*). Se indicado clinicamente, os níveis de eletrólitos séricos devem ser medidos para identificar perda excessiva ou sinais de desidratação.
2. A aspiração pulmonar sempre é um perigo quando a alimentação enteral por meio de sondas é utilizada. Os pacientes devem ser mantidos em uma posição reclinada (a cabeça da cama elevada em 30 graus) e, em pacientes com alto risco de aspiração, a sonda de alimentação deve ser colocada no piloro.

IV. A nutrição parenteral é indicada para pacientes que são incapazes de ingerir ou digerir nutrientes ou de absorvê-los do TGI. A nutrição parenteral utilizando soluções isotônicas inseridas em veia periférica é aceitável quando o paciente requer menos de 2.000 calorias diárias, e a necessidade antecipada de suporte nutricional é breve. Quando a demanda nutricional é maior do que 2.000 calorias diárias ou é necessário um suporte nutricional prolongado, um cateter é colocado no sistema venoso central para permitir a infusão de solução nutricional hipertônica (1.900 mOsm/L).

- A. A terapia parenteral de curto prazo** (3 a 5 dias sem deficiências nutricionais), após procedimentos cirúrgicos sem complicações, é provida comumente por soluções hipercalóricas de glicose-eletrólitos sem nitrogênio.
- B. A nutrição parenteral de longo prazo** (total) (hiperalimentação IV) é a técnica de prover todas as necessidades nutricionais por meio de infusão de aminoácidos combinados com glicose e variando as quantias de lipídeos. Essas soluções hipertônicas devem ser infundidas em uma veia central com um alto fluxo sanguíneo para fornecer diluição rápida. Como as soluções em uso atualmente não são tão hipertônicas ou hipercalóricas como eram anteriormente, há pouca preocupação com o paciente tornar-se hipoglicêmico se a infusão for descontinuada abruptamente, mas o diagnóstico deve ser considerado. Eletrólitos séricos, concentrações de glicose no sangue e a ureia sanguínea devem ser medidas periodicamente durante uma nutrição parenteral total. Testes de função hepática e renal também são recomendados, mas podem ser feitos com frequência menor.

1. **Os efeitos colaterais** de nutrição parenteral total incluem complicações infecciosas (cateter séptico), mecânicas (pneumotórax, trombose do cateter) e metabólicas (Tabela 36-2).
 - a. **Sepse.** As soluções de nutrição parenteral total, infundidas por meio de cateter IV, podem favorecer o crescimento de bactérias e fungos (altas temperaturas mais provavelmente refletem uma contaminação por meio do sistema de alimentação ou do cateter). Em vista do perigo de contaminação, o uso de um cateter de hiperalimentação posicionado em uma veia central para administrar medicamentos, como no período pré-operatório, ou para coleta de amostras de sangue, não é recomendado.
 - b. **Hiperglicemia.** A concentração de glicose no sangue deve ser monitorada até que a tolerância à glicose seja percebida, o que normalmente ocorre 2 a 3 dias após a terapia, à medida que a produção de insulina endógena aumenta. As orientações atuais sugerem uma concentração ideal de glicose no sangue, de 140 a 200 mg/dL, evitando taxas abaixo de 140 mg/dL.
 - c. **Hipoglicemia.** Acidental, uma repentina descontinuação da infusão de soluções nutricionais parenterais contendo uma grande quantidade de glicose (uma dobra no cateter ou desconexão) pode causar hipoglicemia.
 - d. **A acidose metabólica** pode ocorrer, porque muitos dos aminoácidos na NPT são administrados como seus sais de cloreto.
 - e. **Hipercarbia.** Em um paciente com uma reserva respiratória inadequada, a falência respiratória pode se desenvolver

TABELA 36-2**Complicações metabólicas de nutrição parenteral**

Complicações precoces	Complicações tardias
Sobrecarga de volume	Doença óssea metabólica
Hiperglicemia	Esteatose hepática
Hipofosfatemia (síndrome de realimentação)	Colestase hepática
Hipocalemia	Deficiência de oligominerais
Hipomagnesemia	Deficiência vitamínica
Acidose hiperclorêmica	

com um suporte nutricional agressivo que aumenta a produção de dióxido de carbono.

2. **Monitorização durante a NPT.** Os locais de acesso são observados para sinais de infecção. A substituição do acetato de sódio ou de potássio (metabolizado em bicarbonato) por cloreto de sódio ou de potássio pode ajudar caso apareçam os sinais de uma acidose metabólica hiperclorêmica. A vitamina K pode ter de ser adicionada à NPT ou ser administrada de forma IV baseando-se em medições dos tempos de protrombina (TP) e da tromboplastina plasmática.

V. Imunonutrição. A imunidade celular decai durante o estresse agudo, assim como pode seguir falência múltipla de órgãos, seps e choque. A imunonutrição é uma tentativa de melhorar a imunidade e a integridade celular incorporando aditivos específicos (ácidos graxos ômega-3, arginina, para melhorar a citotoxicidade dos linfócitos, purinas como precursores do RNA e DNA e antioxidantes) nas dietas enterais.

VI. As vitaminas, os suplementos dietéticos e os remédios herbais

- A. **As vitaminas** são um grupo de substâncias orgânicas de diversas estruturas (hidrossolúvel ou em gordura) que devem ser fornecidas em quantidades pequenas em uma dieta para síntese subsequente de cofatores que são essenciais a várias reações metabólicas (Tabela 36-3).
- B. **Vitaminas hidrossolúveis** (Fig. 36-1)
 1. **A Tiamina (vitamina B₁)** é convertida em uma coenzima fisiologicamente ativa que é essencial para a descarboxilação dos ácidos α -ceto, como o piruvato (concentrações aumentadas no plasma de piruvato são um sinal diagnóstico de deficiência de tiamina).
 - a. **Causas de deficiência.** As necessidades de tiamina são relacionadas à taxa metabólica e é maior quando o carboidrato é a fonte de energia (importante em pacientes mantidos à base de hiperalimentação na qual a maioria das calorias é fornecida em forma de glicose).
 - b. **Os sintomas da deficiência** (beribéri) incluem perda de peso, fraqueza dos músculos esqueléticos, tendência para desenvolver edema periférico, pressão arterial sistêmica diminuída e baixa temperatura. Uma deficiência grave de tiamina (síndrome de Korsakoff), a qual pode ocorrer em alcoólatras, é associada com polineurite periférica. Insuficiência cardíaca (IC) de alto débito cardíaco (DC) com

TABELA 36-3

Vitaminas

	Função	Deficiência	Efeitos Tóxicos	Fontes
Tiamina (B_1)	Metabolismo de carboidratos, álcool, aminoácidos	Beribéri Síndrome de Wernicke-Korsakoff	Nenhum	Grãos Legumes Aves Carne vermelha
Riboflavina (B_2)	Reações celulares de oxidação-redução	Estomatite Dermatite Anemia	Nenhum	Grãos Laticínios Carne vermelha Ovos Vegetais verdes
Ácido nicotínico (niacina, B_3)	Metabolismo oxidativo Diminui colesterol LDL Aumenta colesterol HDL	Pelagra	Vermelhidão Dores de cabeça Prurido Hiperglicemia Hiperuricemia	Carne vermelha Aves Peixes Grãos Amendoim Alimentos com triptofano

(continua)

TABELA 36-3**Vitaminas (continuação)**

	Função	Deficiência	Efeitos Tóxicos	Fontes
Piridoxina (B ₆)	Metabolismo de aminoácidos Síntese do heme Excitabilidade neuronal Diminui níveis de homocisteína no sangue	Anemia Quelite angular Dermatite	Neurotoxicidade	Fígado Aves Peixes Grãos Bananas
Ácido pantotênico B ₁₂ (cobalamina, cianocobalamina)	Processos metabólicos Síntese de DNA Síntese de mielina Diminui níveis de homocisteína no sangue	Raro Anemia megaloblástica Neuropatias periféricas	Nenhum Nenhum	Diversos alimentos Fígado Aves Peixes Laticínios
Ácido fólico	Síntese de DNA Diminui níveis de homocisteína no sangue	Anemia megaloblástica Deficiências de nascença	Nenhum	Legumes Grãos Frutas Aves Carne Vermelha

(continua)

TABELA 36-3

Vitaminas (*continuação*)

	Função	Deficiência	Efeitos Tóxicos	Fontes
Ácido ascórbico (vitamina C)	Síntese de colágeno Possível proteção contra certos tipos de câncer	Escorbuto	Nefrolitase Diarreia	Frutas Vegetais verdes Batatas Cereais
Vitamina A (retinol, ácido retinoico)	Visão Integridade epitelial	Cegueira noturna Suscetibilidade a infecções	Teratogenicidade Hepatotoxicidade Edema cerebral	Fígado Laticínios Vegetais verdes
Vitamina D (calciferol)	Absorção de cálcio do intestino	Osteomalácia Raquitismo	Hipercalcemia	Laticínios Peixes Ovos Fígado
Vitamina E (tocoferol)	Diminui a peroxidação de ácidos graxos Possível proteção contra aterosclerose	Rara	Antagonismo de vitamina K Dores de cabeça	Óleos vegetais Gérmen de trigo Nozes
Vitamina K	Síntese de fatores de coagulação (VII, IX, X)	Diátese hemorrágica	Nenhum	Vegetais verdes Bactérias intestinais

HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; DNA, ácido desoxirribonucleico.

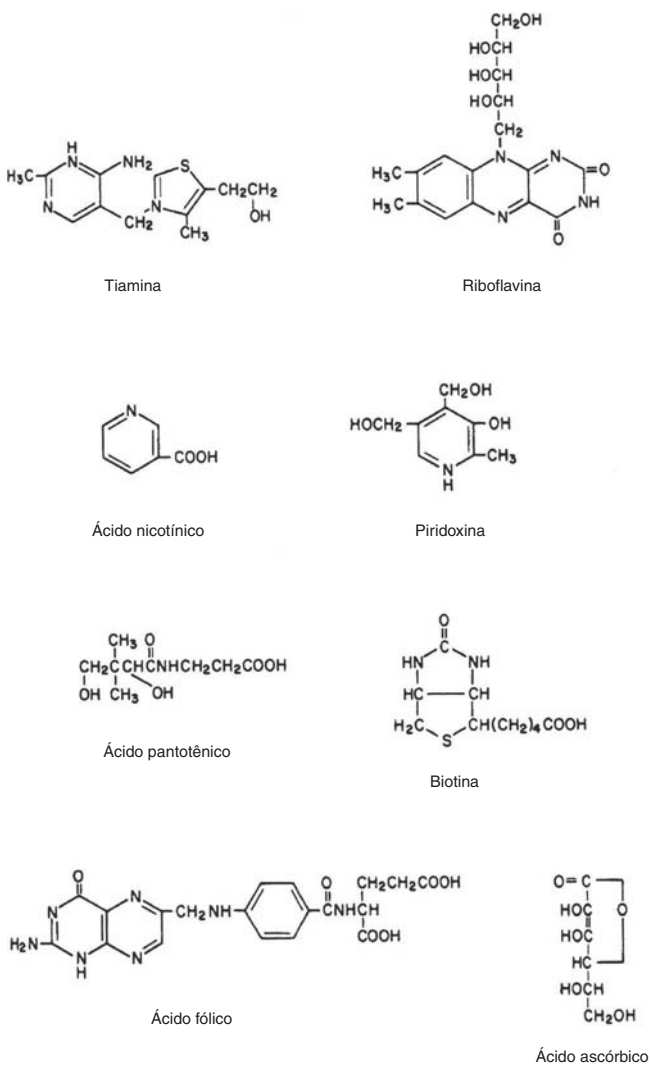


FIGURA 36-1 Estrutura química de vitaminas hidrossolúveis.

extenso edema periférico refletindo hipoproteinemia comumente é proeminente.

- c. **Tratamento da deficiência.** Deficiência grave de tiamina é tratada com a administração IV da vitamina.
2. **Riboflavina (vitamina B₂).** A riboflavina é convertida dentro do organismo em uma das duas coenzimas fisiologicamente ativas que influenciam primariamente no transporte do íon hidrogênio em sistemas de enzimas oxidativas. A faringite e a estomatite angular são geralmente os primeiros sinais de deficiência de riboflavina. O tratamento é com suplementos vitamínicos orais que contêm riboflavina.
3. **O ácido nicotínico (niacina, B₃)** é convertido nas coenzimas fisiologicamente ativas que são necessárias para catalisar reações de oxidação e redução essenciais para o tecido respiratório.
 - a. **Sintomas de deficiência.** A deficiência crônica de niacina é manifestada por pelagra (a língua torna-se vermelha e inchada). Além de demência, também podem ocorrer perturbações motoras e sensoriais dos nervos periféricos, imitando mudanças que acompanham uma deficiência de tiamina.
 - b. A relação entre as necessidades de ácido nicotínico e a ingestão de triptofano explica a associação da pelagra com dietas de milho deficientes em triptofano. A síndrome carcinoide é associada com o desvio do triptofano da síntese de ácido nicotínico para a produção de serotonina (5-hidroxitriptamina), levando aos sintomas da pelagra. A isoniazida inibe a incorporação do ácido nicotínico na adenina nicotinamida dinucleotídeo e pode produzir a pelagra. A pelagra é incomum nos Estados Unidos, refletindo a suplementação da farinha com ácido nicotínico.
4. **A piridoxina (vitamina B₆)** é convertida em fosfato piridoxal, que cumpre um papel importante no metabolismo como uma coenzima para a conversão de triptofano em serotonina e metionina em cisteína.
 - a. **Sintomas da deficiência.** A deficiência de piridoxina é incomum. Quando encontrada, é associada com a deficiência de outras vitaminas, mais comumente em idosos, pacientes alcoólatras e em pacientes gravemente subnutridos.
 - b. **Interação de fármacos.** A isoniazida e a hidralazina atuam como potentes inibidores da cinase piridoxal, prevenindo, assim, a síntese da forma ativa da coenzima da vitamina (administração de piridoxina diminui a incidência de efeitos colaterais neurológicos associados com a administração destes fármacos).

5. **O ácido pantotênico** é convertido em coenzima A, que serve como um cofator para reações catalisadas por enzimas que são importantes no metabolismo oxidativo dos carboidratos, na gliconeogênese e na síntese e degradação dos ácidos graxos. A deficiência do ácido pantotênico em seres humanos é rara, refletindo a presença ubíqua desta vitamina em alimentos comuns, bem como a sua produção pelas bactérias intestinais.
6. **A biotina** funciona como uma coenzima para reações de carboxilação catalisadas por enzima e para síntese de ácidos graxos. A dermatite seborreica na infância é, muito provavelmente, uma forma de deficiência de biotina.
7. **A cianocobalamina (cobalamina, vitamina B₁₂)** é uma designação genérica para descrever diversos compostos que contêm cobalto (cobalaminas). A vitamina B₁₂ da dieta desprende-se das proteínas na presença dos íons de hidrogênio no estômago.
 - a. **Causas de deficiência.** A acloridria gástrica e a secreção gástrica de fator intrínseco diminuída são muito provavelmente as causas da deficiência de vitamina B₁₂ em adultos. A ressecção cirúrgica ou as doenças do íleo, como esperado, interferem na absorção da vitamina B₁₂. O óxido nitroso oxida irreversivelmente o átomo de cobalto da vitamina B₁₂, de forma que a atividade de duas enzimas dependentes de vitamina B₁₂, metionina sintetase e timidilato sintetase, é diminuída.
 - b. **Diagnóstico da deficiência.** A concentração plasmática de vitamina B₁₂ (cobalamina) é menor do que 200 pg/mL quando há um estado deficitário. As medições da acidez gástrica podem fornecer evidências indiretas de um defeito na função celular parietal gástrica, e o teste Schilling (radioatividade na urina medida após administração oral de vitamina B₁₂ marcada) pode ser usado para quantificar a absorção ileal de vitamina B₁₂.
 - c. **Sintomas de deficiência.** A deficiência de vitamina B₁₂ resulta em uma síntese defeituosa do DNA (os sintomas da deficiência de vitamina B₁₂ manifestam-se mais comumente nos sistemas hematopoiético e nervoso). Clinicamente, o primeiro sinal de deficiência de vitamina B₁₂ é a anemia (perniciosa) megaloblástica (pode ser tão grave que ocorre IC). A encefalopatia é uma complicação reconhecida da deficiência de vitamina B₁₂ que se manifesta como mielopatia, neuropatia ótica e neuropatia periférica, tanto isoladamente, quanto em qualquer combinação. A terapia com ácido fólico corrige os efeitos hematopoiéticos produzidos pela deficiência de vitamina B₁₂, mas não os do sistema nervoso.

- d. **Tratamento da deficiência.** Em um paciente com alterações neurológicas, leucopenia ou trombocitopenia, o tratamento deve ser agressivo, com a administração intramuscular (IM) de vitamina B₁₂ e administração oral de ácido fólico. O dano neurológico após o desenvolvimento de uma anemia perniciosa que não é revertida entre 12 e 18 meses após seu descobrimento provavelmente será permanente.
8. **O ácido fólico** é transportado e armazenado como 5-metildrofolato após a absorção pelo intestino delgado. A conversão para a forma metabolicamente ativa, o tetraidrofolato, é dependente da atividade da vitamina B₁₂. Virtualmente, todos os alimentos contêm ácido fólico, mas o cozimento prolongado pode destruir até 90% da vitamina.
- a. **Causas de deficiência.** O alcoolismo é a causa mais comum para a deficiência de ácido fólico, com a redução na concentração plasmática do ácido fólico manifestando-se dentro de 24 a 48 horas após a ingestão contínua de álcool. Os fármacos que inibem a redutase do di-hidrofolato (metotrexato, trimetoprim) ou interferem na absorção e no armazenamento de ácido fólico nos tecidos (fenitoína) podem causar uma deficiência de ácido fólico.
- b. **Sintomas da deficiência.** A anemia megaloblástica é a manifestação mais comum da deficiência do ácido fólico. Essa anemia não pode ser distinguida daquela causada pela deficiência de vitamina B₁₂, mas é confirmada pela presença de uma concentração de ácido fólico no plasma de menos de 4 ng/mL.
- c. **Tratamento da deficiência.** O ácido fólico está disponível como uma preparação oral isolada ou com outras vitaminas e tanto em uma preparação oral como uma injeção parenteral. Na presença de uma anemia megaloblástica causada por deficiência de ácido fólico, a administração da vitamina é associada com um decréscimo da concentração de ferro no plasma dentro de 48 horas, refletindo uma nova eritropoiese.
- d. **O leucovorina** (ácido folínico) (fator citrovorum) é uma forma metabolicamente ativa e reduzida do ácido fólico. Após o tratamento com os antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato, os pacientes podem receber leucovorina (terapia de resgate), que serve como uma fonte de tetraidrofolato que não pode ser formado devido a uma inibição da redutase do di-hidrofolato induzida por um fármaco.
9. **Ácido ascórbico (vitamina C).** O ácido ascórbico atua como uma coenzima e é importante em diversas reações bioquímicas.

cas, a maioria envolvendo oxidação (síntese de colágeno, carnitina e corticosteroides). Independentemente de afirmações contrárias, os estudos controlados não apoiam a eficácia de doses maiores de ácido ascórbico no tratamento de infecções virais no trato respiratório. Um risco envolvido na administração de grandes doses de ácido ascórbico é a formação de cálculos renais resultantes do excesso de secreção de oxalato.

a. **Sintomas de deficiência.** Os humanos, ao contrário de vários outros mamíferos, são incapazes de sintetizar ácido ascórbico, enfatizando a necessidade de adquirir a vitamina na dieta para prevenir escorbuto (gengivite, ruptura dos capilares com a formação de diversas petéquias, falha na cura de feridas). O escorbuto é encontrado entre os idosos e os viciados em álcool e drogas. Os pacientes que recebem NPT devem receber ácido ascórbico suplementar.

C. **As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K)** são absorvidas pelo TGI, e qualquer condição que cause má absorção da gordura, como icterícia obstrutiva, pode resultar na deficiência de uma ou todas essas vitaminas (Fig. 36-2).

1. **A vitamina A (retinol, ácido retinoico)** é importante na função da retina, na integridade das superfícies mucosa e epitelial, no crescimento e desenvolvimento ósseo, na reprodução e no desenvolvimento embrionário. Uma quantidade suficiente da vitamina A é armazenada no fígado de pessoas bem nutridas para satisfazer suas necessidades por vários meses.

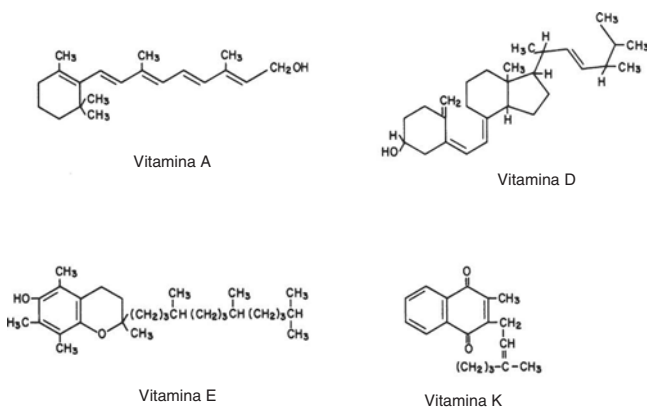


FIGURA 36-2 Estrutura física de vitaminas lipossolúveis.

- a. **Sintomas de deficiência.** A manifestação de deficiência de vitamina A mais reconhecida é a cegueira noturna (nictalopia), que ocorre apenas quando há uma grave depleção da vitamina. As infecções pulmonares aumentam à medida que a secreção da mucosa do brônquio epitelial diminui, pois as células epiteliais sofrem gelatinização.
- b. **A hipervitaminose.** A é a síndrome tóxica resultante da ingestão em excesso de vitamina A, especialmente em crianças. Os primeiros sinais e sintomas de intoxicação por vitamina A incluem irritabilidade, vômitos e dermatite. A pressão intracraniana (PIC) pode aumentar, e os sintomas neurológicos, incluindo papiledema, podem imitar os sintomas de um tumor cerebral (pseudotumor cerebral).
2. A função primária da **vitamina D (calciferol)** é manter a homeostasia de cálcio e fósforo.
 - a. **Sintomas de deficiência.** Uma deficiência de vitamina D resulta em concentração diminuída de íons de cálcio e fósforo no plasma, com a subsequente estimulação da secreção hormonal da paratireoide.
 - b. **A hipervitaminose D** manifesta-se como uma hipercalemia, fraqueza dos músculos esqueléticos, fadiga, dor de cabeça e vômitos. Um prejuízo precoce da função renal oriunda da hipercalemia manifesta-se como poliúria, polidipsia, proteinúria e capacidade de concentração da urina diminuída.
3. **A vitamina E (α -tocoferol)** não é uma molécula simples, mas um grupo de substâncias lipossolúveis que ocorrem nas plantas. Há pouca evidência persuasiva de que a vitamina E seja significativa na nutrição humana. Uma característica química importante dos tocoferóis é que eles são antioxidantes (previnem a oxidação de constituintes celulares essenciais ou previnem a formação de produtos oxidantes tóxicos).
4. **A vitamina K** é um composto dietético lipossolúvel essencial para a biossíntese de diversos fatores necessários para a coagulação sanguínea.
 - a. **Mecanismo de ação.** A vitamina K funciona como cofator essencial para a enzima microsossomática hepática que converte resíduos do ácido glutâmico em resíduos de ácido γ -carboxiglutâmico em fatores II (protrombina), VII, IX e X. Os resíduos de ácido γ -carboxiglutâmico possibilitam que esses fatores de coagulação unam íons de cálcio e se juntem às superfícies fosfolípídicas, levando à formação de coágulos. A atividade da vitamina K é avaliada pela monitorização do TP.

- b. **Uso clínico.** A vitamina K é administrada para tratar de sua deficiência e da diminuição presente da concentração de protrombina no plasma e em fatores de coagulação relacionados. A terapia de reposição de vitamina K não é eficaz quando a doença hepatocelular grave é responsável pela diminuição da produção de fatores coagulantes.
- c. **A fitonadiona** (vitamina K₁) é o fármaco preferido para tratar de hipoprotrombinemia. A indicação frequente de fitonadiona é feita para reverter os efeitos de anticoagulantes orais.
- d. **A menadiona** tem as mesmas ações e usos da fitonadiona e não precisa da presença de sais biliares para sua absorção sistêmica após administração oral (é importante quando a má absorção da vitamina K se deve à obstrução biliar).

VII. Suplementos dietéticos. Os suplementos dietéticos (vitaminas, minerais, ervas, aminoácidos, enzimas) são produtos ingeridos oralmente e têm a intenção de prover nutrientes à dieta pensando em melhorar a saúde. Esses produtos não estão sujeitos à aprovação da FDA, pois são considerados nutrientes (não são submetidos a testes científicos para comprovar a eficácia e plantas e partes de plantas não se qualificam para patenteamento), embora eles não possam ser promovidos especificamente para tratamento, prevenção ou cura de doenças.

- A. **Efeitos adversos e interações de fármacos** (Tabelas 36-4 e 36-5). Os efeitos colaterais mais graves associados a essas substâncias incluem instabilidade cardiovascular, tendências a sangramento, particularmente combinado com outros anticoagulantes como a varfarina, e demora em acordar de anestesia.
 - 1. A efedra (*ma huang*) é um ingrediente comum em produtos para perda de peso, estimulantes, descongestionantes e broncodilatadores (a fração ativa na efedra é a efedrina). A FDA banuiu a venda de suplementos dietéticos contendo efedra em abril de 2004.
 - 2. O ginseng pode causar taquicardia ou hipertensão arterial sistêmica particularmente em combinação com outros fármacos estimulantes cardíacos. Além disso, o ginseng pode diminuir os efeitos anticoagulantes da varfarina.
 - 3. A erva de-São João, que se alega ser um antidepressivo natural, tem-se mostrado ser um inibidor de serotonina, de dopamina e na recaptação de norepinefrina, criando, assim, a possibilidade de interagir com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e outros fármacos serotoninérgicos.

TABELA 36-4**Sugestão de uso, toxicidade potencial e interações medicamentosas de suplementos dietéticos e remédios herbais**

	Sugestão de uso	Toxicidade potencial	interações medicamentosas
Cohosh negro	Sintomas de menopausa	Desconforto gastrintestinal	
Frutos da vitex	Sintomas pré-menstruais	Prurido	Antagonistas do receptor de dopamina
Oxicoco	ITUs	Nefrolitase	
Dong quai	Sintomas da menopausa	Erupção cutânea	Varfarina
Echinacea	Infecções respiratórias superiores	Reações de hipersensibilidade	
		Inflamação hepática	
Prímula (Oenothera)	Eczema	Náusea	Fármacos antiepilépticos
	Síndrome do intestino irritável	Vômito	
	Sintomas pré-menstruais	Diarreia	
	AR	Fatulência	
Tanaceto	Prevenir enxaquecas	Reações de hipersensibilidade	Varfarina
	Artrite	Inibe a atividade plaquetária	
	Alergias		
Alho	Hipertensão	Desconforto gastrintestinal	Varfarina
	Hipertrigliceridemia	Hemorragia	
	Hipercolesterolemia		

(continua)

TABELA 36-4			
Sugestão de uso, toxicidade potencial e interações medicamentosas de suplementos dietéticos e remédios herbais (continuação)			
	Sugestão de uso	Toxicidade potencial	interações medicamentosas
Gengibre	Enjoo Vertigem		Varfarina
Ginkgo biloba	Demência Claudicação Zumbido	Desconforto gastrointestinal Dor de cabeça Tontura Sangramento Convulsão	Varfarina
Ginseng	Fadiga Diabetes Laxante	Taquicardia Hipertensão Hipertensão Edema	Varfarina
Hydrastis (Ranunculaceae)			
Kava-kava	Ansiedade	Rash cutâneo Sedação Toxicidade hepática	Benzodiazepínicos Alcool Fármacos anestésicos

(continua)

TABELA 36-4		
Sugestão de uso, toxicidade potencial e interações medicamentosas de suplementos dietéticos e remédios herbais (continuação)		
	Sugestão de uso	Toxicidade potencial
Noz-de-cola	Fadiga	Irritabilidade Insônia
Alcaçuz	Úlcera gástrica	Hipertensão
<i>Serenoa repens</i>	Hiperplasia prostática	Desconforto gastrointestinal
Erva-de-São João	Depressão Ansiedade	Dor de cabeça Insônia Tontura
Valeriana	Insônia	Desconforto gastrointestinal Dores de cabeça
		Digoxina Contraceptivos orais Antagonistas de serotonina Fármacos anestésicos Benzodiazepínicos Fármacos anestésicos Fármacos antiepilépticos

ITU, infecções do trato urinário; AR, artrite reumatoide.

TABELA 36-5			
Sugestão de uso, toxicidade potencial e interações medicamentosas de suplementos dietéticos não herbais			
	Sugestão de uso	Toxicidade potencial	interações medicamentosas
Coenzima Q10	ICC Hipertensão	Dispepsia Náusea Diarreia	Varfarina
Glucosamina Melatonina	Osteoartrite Insônia Mudança de fuso horário	Desconforto gastrointestinal Fadiga Sedação	Varfarina
S-adenosilmetionina	Osteoartrite Depressão	Náusea Desconforto gastrointestinal	Antidepressivos tricíclicos

ICC, insuficiência cardíaca congestiva.

Função endócrina normal

- I. **Função endócrina normal.** Os pacientes podem apresentar uma endocrinopatia que requer cirurgia ou, mais comumente, ter uma anormalidade endócrina, que complica o manejo cirúrgico e anestésico. O manejo das endocrinopatias inclui a reposição hormonal e a redução clínica ou cirúrgica dos níveis hormonais produzidos por tumores.
- II. **Mecanismo de ação dos hormônios.** Os hormônios se ligam à membrana e a receptores nucleares para deflagrar respostas celulares diversas e seletivas.
- III. **Hipotálamo e hipófise.** Os hormônios designados como hormônios liberadores hipotalâmicos ou inibidores hipotalâmicos se originam no hipotálamo e controlam as secreções da hipófise anterior (Tabela 37-1). A glândula hipófise está localizada na sela túrcica, na base do cérebro, e está conectada com o hipotálamo pela haste hipofisária. Fisiologicamente, a glândula fica fora da barreira hematoencefálica (BHE) e é dividida em hipófise anterior (adeno-hipófise) e hipófise posterior (neuro-hipófise). A hipófise anterior sintetiza, armazena e secreta seis hormônios tróficos. A hipófise posterior armazena e secreta dois hormônios – arginina vasopressina (AVP), anteriormente designada hormônio antidiurético (ADH) e ocitocina (Tabela 37-2).
 - A. **Hipófise anterior** (ver Tabela 37-2)
 1. **Hormônio do crescimento (somatotrofina; GH, do inglês *growth hormone*)** estimula o crescimento de todos os tecidos no corpo (crescimento ósseo linear) e produz intensos efeitos metabólicos (síntese proteica, mobilização de ácidos graxos, antagonismo da ação da insulina, retenção de sódio e água; Fig. 37-1).
 - a. Hormônios liberadores (hormônio liberador do GH) e inibitórios (somatostatina), eventos fisiológicos (ansiedade perioperatória) e medicações regulam a secreção de GH (Tabela 37-3).

TABELA 37-1**Hormônios hipotalâmicos**

Hormônio	Hormônio-alvo da hipófise anterior
Hormônio estimulador do hormônio do crescimento humano	HGH
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento humano (somatostatina)	HGH, prolactina, TSH
Fator liberador da prolactina	Prolactina
Fator inibidor da prolactina	Prolactina
Hormônio liberador do hormônio luteinizante	LH, FSH
Hormônio liberador da corticotrofina	ACTH, β -lipotrofinas, endorfinas
Hormônio liberador da tireotrofina	TSH

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; FSH, hormônio folículo-estimulante; HGH, hormônio do crescimento humano; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

- b. Grandes doses de corticosteroides suprimem a secreção de GH (efeitos inibitórios sobre o crescimento observado em crianças que recebem altas doses de corticosteroides).
2. A **prolactina** promove o crescimento e o desenvolvimento das mamas em preparação para a amamentação (Tabela 37-4). A ansiedade pré-operatória também aumenta a concentração plasmática de prolactina.
3. **As gonadotrofinas** (LH e hormônio estimulante dos folículos) são responsáveis pela maturação puberal e secreção dos hormônios esteroides sexuais pelas gônadas de ambos os sexos.
4. **O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)** regula a secreção do córtex suprarrenal, especialmente do cortisol. A secreção do ACTH responde ao estresse sob o controle do hormônio liberador da corticotrofina pelo hipotálamo, bem como um mecanismo de retroalimentação negativo a partir da concentração plasmática de cortisol circulante (Tabela 37-5).
 - a. Na ausência de ACTH, o córtex suprarrenal sofre atrofia, mas a zona glomerulosa, que secreta aldosterona, é menos afetada (hipofisectomia tem efeito mínimo sobre o equilíbrio eletrolítico devido à secreção continuada de aldosterona a partir do córtex suprarrenal).
 - b. A administração crônica de corticosteroides suprime o hormônio liberador da corticotrofina e leva à atrofia do

TABELA 37-2**Hormônios hipofisários**

Hormônio	Tipo de célula	Ação principal
Hipófise anterior		
HGH, somatotrofina	Somatotrofos	Acelera o crescimento corporal; antagonismo da insulina
Prolactina	Lactotrofos	Estimula a secreção de leite e o comportamento materno; inibe a ovulação
LH	Gonadotrofos	Estimula a ovulação em mulheres e a secreção de testosterona em homens
FSH	Gonadotrofos	Estimula o crescimento de folículos ovarianos em mulheres e a espermatogênese em homens
ACTH	Corticotrofos	Estimula a secreção e crescimento do córtex suprarrenal; produção de esteroides
TSH	Tirotrofos	Estimula a secreção e o crescimento da tireoide
β -lipoproteína	Corticotrofos	Precursor das endorfinas
Hipófise posterior		
AVP	Núcleos supraóticos	Promove a retenção de água e regula a osmolaridade plasmática
Ocitocina	Núcleos paraventriculares	Estimula a liberação de leite e contração uterina

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio estimulante da tireoide; LH, hormônio luteinizante; HGH, hormônio do crescimento humano; FSH, hormônio foliculo-estimulante; AVP, arginina vasopressina.

eixo hipotálamo-hipofisário. Podem ser necessários vários meses para a recuperação desse eixo após a remoção da influência supressiva. Em tais pacientes, eventos estressantes durante o período perioperatório podem evocar hipotensão com risco à vida.

- c. É uma prática comum administrar corticosteroide exógeno suplementar (com base na magnitude do estresse) a pacientes considerados em risco de supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (pouca evidência, contudo, de que corticosteroide suplementar, além da secreção fisiológica diária

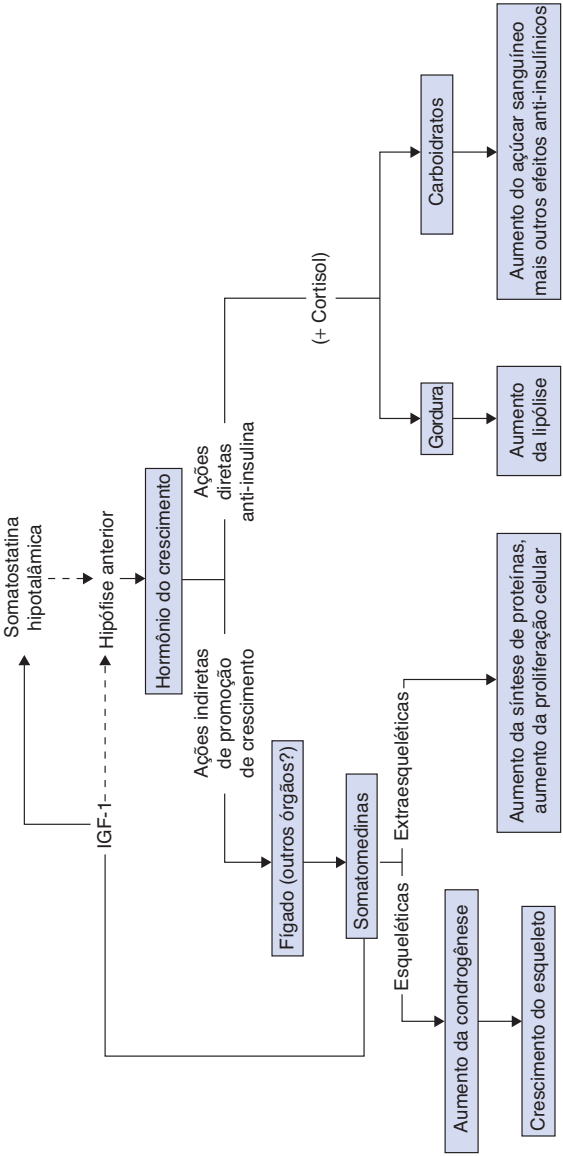


FIGURA 37-1 Efeitos do hormônio do crescimento humano se manifestando de forma direta ou por meio da produção de somatomedinas no fígado. (De Ganong WF: *Review of medical Physiology*. 21ª ed. Nova Iorque, NY: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2003, com permissão.)

TABELA 37-3

Regulação da secreção do hormônio do crescimento

Estimulação	Inibição
Hormônio liberador do GH	Hormônio inibidor do GH (somatostatina)
Estresse	IGF-1
Sono fisiológico	Gravidez
Hipoglicemia	Hiperglicemia
Redução dos ácidos graxos livres	Aumento dos ácidos graxos livres
Aumento dos aminoácidos	Cortisol
Jejum	Obesidade
Estrogênios	
Dopamina	
Agonistas α -adrenérgicos	

GH, hormônio do crescimento; IGF-1, fator 1 de crescimento similar à insulina.

normal, seja necessário ou benéfico em situação intra- ou pós-operatória).

5. **Hormônio estimulador da tireoide (TSH)** acelera todas as etapas da formação dos hormônios da tireoide e causa proteólise da tireoglobulina nos folículos das células da tireoide para liberar os hormônios tireoideanos na circulação.

TABELA 37-4

Regulação da secreção de prolactina

Estimulação	Inibição
Fator de liberação da prolactina	Fator da inibição da prolactina
Gravidez	Prolactina
Amamentação	Dopamina
Estresse	L-Dopa
Sono fisiológico	
Metoclopramida	
Cimetidina	
Opioides	
α -Metildopa	

TABELA 37-5**Regulação da secreção do hormônio adrenocorticotrófico**

Estimulação	Inibição
Hormônio liberador da corticotrofina	ACTH
Redução do cortisol	Aumento do cortisol
Estresse	Opioides
Transição sono-vigília	Etomidato
Hipoglicemia	Supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário
Trauma	
Agonistas α -adrenérgicos	
Antagonistas β -adrenérgicos	

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

- a. A secreção do TSH a partir da hipófise anterior está sob o controle do hormônio liberador da tireotrofina a partir do hipotálamo, bem como de um mecanismo de retroalimentação negativa, dependendo das concentrações de hormônios tireoideanos circulantes no plasma.
 - b. O hipotireoidismo com aumento das concentrações plasmáticas de TSH indicam um defeito primário na glândula tireoide (hipotireoidismo primário) e uma tentativa da hipófise anterior de estimular a produção hormonal liberando TSH.
 - c. Um defeito no hipotálamo ou na hipófise anterior é indicado por baixas concentrações de TSH e hormônios tireoideanos circulantes no plasma (hipotireoidismo secundário).
- B. Hipófise posterior.** A AVP e a ocitocina são transportadas nos grânulos secretórios ao longo dos axônios dos núcleos correspondentes no hipotálamo para a hipófise posterior para liberação subsequente em resposta a estímulos apropriados.
1. **Arginina vasopressina.** As funções fisiológicas da AVP incluem vasoconstrição, retenção de água e secreção de corticotrofina. Reduções no volume sanguíneo, osmolaridade plasmática aumentada e pressão arterial (PA) reduzida estimulam a liberação de AVP (Tabela 37-6).
 - a. A administração de morfina, ou outros opioides, na ausência de estimulação dolorosa, não produz a liberação de AVP.

TABELA 37-6

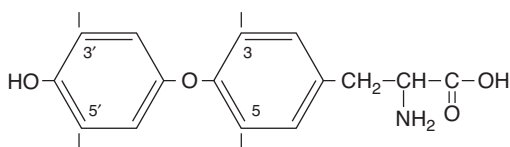
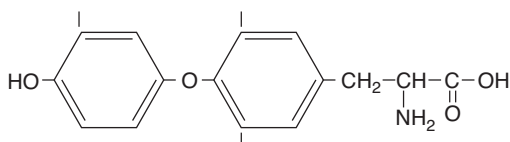
Regulação da secreção da arginina vasopressina

Estimulação	Inibição
Aumento da osmolaridade plasmática	Redução da osmolaridade plasmática
Hipovolemia	
Dor	Etanol
Hipotensão	Agonistas α -adrenérgicos
Hipertermia	Cortisol
Estresse	Hipotermia
Náuseas e vômitos	
Opioides (?)	

- b. Reduções no débito urinário e retenção de líquidos atribuídos previamente à liberação de AVP durante ventilação com pressão positiva (VPP) resultam, provavelmente, de mais alterações nas pressões de enchimento cardíaco que comprometem a liberação do hormônio natriurético atrial.
- c. A destruição de neurônios nos núcleos supraótico e paraventricular ou próximo a eles no hipotálamo por cirurgia hipofisária, trauma, isquemia cerebral ou neoplasia pode reduzir a liberação de vasopressina para causar diabetes insípido (DI) central (DI por ausência de liberação de vasopressina durante cirurgia na hipófise geralmente é transitória).
- d. A secreção desnecessária ou excessiva de AVP com subsequente retenção de água e hiponatremia dilucional pode resultar de trauma craniano, tumores intracranianos, meningite ou infecções pulmonares.

2. **Ocitocina.** A sucção mamária e a dilatação cervical e vaginal estimulam a secreção de ocitocina. Grandes quantidades de ocitocina causam contração uterina sustentada necessária para hemostasia no pós-parto. A ocitocina tem apenas 0,5% a 1,0% da atividade antidiurética da AVP e pode ser liberada abruptamente e de forma independente da AVP.

IV. Glândula tireoide. A glândula tireoide mantém o metabolismo ideal para a função tissular normal. As principais secreções hormonais da glândula tireoide são a tiroxina (T_4) e a tri-iodotironina (T_3) (Fig. 37-2). Além dos hormônios tireoideanos, a glândula tireoide secreta calcitonina, que é importante para o uso do íon cálcio. Os hormônios da tireoide aumentam o consumo de oxigênio em quase todos os tecidos, ex-

3,5,3',5'- Tetraiodotironina (tiroxina, T_4)3,5,3'- Tri-iodotironina (T_3)**FIGURA 37-2** Estrutura química dos hormônios tireoideanos.

ceto o cérebro (consistente com as alterações mínimas nas necessidades anestésicas [*minimal anesthetic changes* – MAC] que acompanham o hipertireoidismo ou o hipotireoidismo). As alterações cardiovasculares são, frequentemente, as manifestações clínicas mais precoces de anormalidades nos níveis de hormônios da tireoide. Os hormônios da tireoide são armazenados em combinação com a tireoglobulina. A estimulação das proteases pelo TSH resulta em segmentação dos hormônios da tireoglobulina e sua liberação na circulação sistêmica.

A. Mecanismo de ação

1. Quando os hormônios da tireoide entram nas células, o T_3 se liga aos receptores nucleares. O T_4 também se liga a esses receptores, mas não tão avidamente, e de preferência serve, principalmente, como um pró-hormônio para o T_3 .
2. Os efeitos simpaticomiméticos que acompanham a estimulação do hormônio tireoideano refletem mais provavelmente um maior número e sensibilidade de receptores β -adrenérgicos para liberar T_3 e T_4 . Quando os hormônios tireoideanos aceleram o metabolismo, ocorre vasodilatação tissular, e o fluxo sanguíneo fornece o oxigênio necessário e carrega os metabólitos e o calor. Como resultado, o débito cardíaco (DC) frequentemente aumenta, mas a pressão arterial sistêmica é inalterada, porque a vasodilatação periférica compensa o impacto de um maior fluxo sanguíneo.
3. O catabolismo proteico excessivo associado com maior secreção dos hormônios tireoideanos é o mecanismo por trás da fraqueza dos músculos esqueléticos característica do hipertireoidismo.

4. O tremor muscular fino que acompanha o hipertireoidismo se origina da sensibilidade das sinapses neuronais na área da medula espinal que controla o tônus do músculo esquelético.

B. Calcitonina

1. A calcitonina é um hormônio polipeptídeo secretado pela glândula tireoide que reduz a concentração dos íons cálcio no plasma por enfraquecer a atividade dos osteoclastos e fortalecer a atividade dos osteoblastos.
2. Uma tireoidectomia total e subsequente ausência de calcitonina não influencia de forma mensurável a concentração plasmática de cálcio devido à predominância do paratormônio (PTH).

V. Glândulas paratireoides

- A. As quatro glândulas da paratireoide secretam o PTH, que regula a concentração plasmática de íons cálcio. A secreção do PTH está inversamente relacionada com a concentração plasmática de cálcio ionizado. Pequenos declínios na concentração plasmática de íons cálcio estimulam a liberação de PTH.
- B. O PTH exerce o seu efeito nas células-alvo nos ossos, nos túbulos renais e no trato gastrintestinal (TGI) por estimular a formação de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Como a porção de AMPC sintetizado nos rins escapa para a urina, a sua dosagem serve como uma medida da atividade da glândula paratireoide.

VI. Córtex suprarrenal. O córtex suprarrenal secreta três classes principais de corticosteroides: mineralocorticoides, glicocorticoides e androgênios. Mais de 30 corticosteroides diferentes foram isolados do córtex suprarrenal, mas apenas dois são importantes: aldosterona, um mineralocorticoide, e o cortisol, o principal glicocorticoide (Tabela 37-1).

- A. **Mineralocorticoides: A aldosterona** responde por aproximadamente 95% da atividade mineralocorticoide dos corticosteroides.
 1. **Efeitos fisiológicos.** A aldosterona mantém o volume de líquido extracelular (LEC) conservando o sódio e mantendo a concentração plasmática normal de potássio. Os íons sódio são absorvidos ao mesmo tempo em que os íons potássio são secretados pelo revestimento epitelial dos túbulos distais renais e ductos coletores.
 - a. Se a secreção de aldosterona for excessiva, o volume do LEC, o DC e a PA sistêmica aumentam.
 - b. Se a concentração plasmática de potássio diminuir aproximadamente 50% após a secreção excessiva de aldosterona, ocorre fraqueza ou paralisia dos músculos esqueléticos, porque as membranas dos nervos e músculos são hiperpolarizadas, e a transmissão do potencial de ação é impedida.
 2. **Mecanismo de ação.** A aldosterona se difunde para o interior das células epiteliais tubulares renais, onde ela induz o DNA a

TABELA 37-7

Efeitos fisiológicos dos corticosteroides endógenos (mg)

	Secreção diária	Retenção de sódio ^a	Efeito glicocorticoide ^a	Efeito anti-inflamatório ^a
Aldosterona	0,125	3.000	0,3	Insignificante
Desoxicorticoesterona	—	100	0	0
Cortisol	20	1	1	1
Corticosterona	Mínima	15	0,35	0,3
Cortisona	Mínima	0,8	0,8	0,8

^aRelativo ao cortisol.

formar o RNA mensageiro (mRNA) necessário para o transporte de íons sódio e potássio. É preciso cerca de 30 minutos antes que um novo mRNA apareça e 45 minutos antes que a velocidade do transporte do íon sódio comece a aumentar.

3. **Regulação da secreção.** O estímulo mais importante para a secreção da aldosterona é um acúmulo de potássio no plasma.
- B. **Glicocorticoides: cortisol.** Pelo menos 95% da atividade dos glicocorticoides resultam da secreção do cortisol.

1. **Efeitos fisiológicos**

- a. O cortisol (a) aumenta a gliconeogênese, (b) quebra proteína, (c) mobiliza ácidos graxos, e (d) tem efeitos anti-inflamatórios.
- b. O cortisol pode melhorar a função cardíaca por aumentar o número ou a responsividade dos receptores β -adrenérgicos.
- c. O cortisol promove a responsividade normal das arteríolas à ação constritiva das catecolaminas.

2. **Alterações do desenvolvimento.** Concentrações plasmáticas do cortisol aumentam progressivamente durante o último trimestre da gravidez para atingir uma concentração plasmática máxima no termo, de modo que os sistemas críticos para a sobrevivência estejam maduros para o início da vida extrauterina (surfactante pulmonar, maturação de vários sistemas enzimáticos no fígado e a expressão da enzima necessária para a síntese da epinefrina a partir da norepinefrina).

3. **Gliconeogênese.** O cortisol estimula a gliconeogênese hepática em até 10 vezes. Os aminoácidos são mobilizados de locais extra-hepáticos e transferidos para o fígado para conversão em glicose.

4. **Catabolismo proteico.** O cortisol decompõe os depósitos proteicos em quase todas as células, exceto os hepatócitos, para mobilizar os aminoácidos para gliconeogênese. Quando excessos de cortisol são mantidos, a fraqueza do músculo esquelético pode se tornar pronunciada.

5. **Efeitos anti-inflamatórios.** Em grandes quantidades, o cortisol estabiliza as membranas lisossomais, suspende a migração de leucócitos para a área inflamada e diminui a permeabilidade capilar para impedir a perda de plasma para os tecidos. Esse efeito do cortisol é útil para estados de doença com inflamação como artrite reumatoide (AR) e glomerulonefrite (GN) aguda. No tratamento das reações alérgicas, o cortisol previne as respostas inflamatórias das reações alérgicas com risco de morte, como o edema de laringe (não altera a interação antígeno-anticorpo ou a liberação de histamina associada com as reações alérgicas).

6. **Mecanismo de ação.** O cortisol estimula a síntese de mRNA dependente do DNA no núcleo das células responsivas, levando à síntese das enzimas necessárias.
7. **Regulação da secreção**
 - a. O estímulo mais importante para a secreção do cortisol (13 a 20 mg diariamente) é a liberação de ACTH pela hipófise anterior (ver Tabela 37-5).
 - b. A secreção de ACTH pela hipófise anterior é determinada por dois neuro-hormônios hipotalâmicos, a liberação diurna do hormônio liberador da corticotrofina e AVP, que age de forma sinérgica.
 - c. O cortisol é secretado e liberado pelo córtex suprarrenal em uma taxa basal de aproximadamente 20 a 30 mg diariamente. Em resposta a estímulo de tensão máxima (sepse, queimaduras), o débito de cortisol é aumentado para aproximadamente 150 mg diariamente.
8. **Efeito da anestesia e da cirurgia**
 - a. O estresse perioperatório estimula a secreção hormonal de ACTH e cortisol. Essa resposta pode ser diminuída por cirurgias como a laparoscopia e atenuada pela escolha da técnica anestésica.
 - b. As concentrações plasmáticas de cortisol geralmente retornam aos níveis normais dentro de 24 horas do pós-operatório, mas podem permanecer elevadas por até 72 horas, dependendo da gravidade do trauma cirúrgico (distúrbios no ritmo circadiano podem estar associados com fadiga e debilidade pós-operatória).
 - c. Além do trauma cirúrgico, a escolha dos fármacos anestésicos e das técnicas pode influenciar a resposta hipotalâmica-hipofisária-suprarrenal. Grandes doses de opioides podem atenuar a resposta do cortisol à estimulação cirúrgica. Anestésicos voláteis não suprimem tanto a resposta endócrina induzida pelo estresse. O etomidato, único entre os fármacos administrados para induzir anestesia, inibe a síntese do cortisol mesmo na ausência de estimulação cirúrgica.

VII. Glândulas reprodutoras. Em ambos os sexos, as glândulas reprodutoras (testículos e ovários) produzem células germinativas e hormônios esteroides sexuais.

A. Testículos

1. Os testículos secretam hormônios sexuais masculinos, que são designados coletivamente *androgênios*.
2. A testosterona, o mais potente e abundante dos androgênios, desenvolve e mantém as características sexuais masculinas.

3. A produção de testosterona continua por toda a vida, embora a quantidade produzida diminua gradualmente após os 40 anos (aos 80 anos, ela tem aproximadamente um quinto do valor máximo).
4. O córtex da suprarrenal também secreta androgênio, mas os efeitos desse hormônio geralmente são sem consequências, a não ser que haja o desenvolvimento de um tumor secretor de hormônios.

B. Ovários

1. **Os estrogênios** dão as características sexuais femininas.
2. A progesterona prepara o útero para a gravidez e as mamas para a lactação.

C. Menstruação

1. A duração global de um ciclo menstrual normal é de 21 a 35 dias e consiste em três fases designadas de folicular, ovulatória e lútea.
2. O aumento na temperatura corporal (aproximadamente 0,5° C) que acompanha a ovulação reflete mais provavelmente um efeito termogênico da progesterona.

D. Gravidez

1. Durante a gravidez, a placenta forma grandes quantidades de estrogênio, progesterona, gonadotrofina coriônica e somatomotrofina coriônica.
2. O primeiro hormônio importante da gravidez, a gonadotrofina coriônica, que pode ser detectada no plasma materno dentro de 9 dias após a concepção, é a base dos testes de gravidez. Após aproximadamente 12 semanas, a placenta secreta quantidades suficientes de progesterona e estrogênio para manter a gravidez, e o corpo lúteo involui.
3. Concentrações maiores de progesterona no plasma e os efeitos sedativos associados durante a gravidez podem explicar porque as necessidades de anestésicos voláteis diminuem em animais grávidos. Em animais, as necessidades anestésicas retornam aos valores não grávidos dentro de 5 dias pós-parto, e a concentração plasmática de progesterona permanece aumentada, sugerindo que uma redução na MAC não pode ser atribuída totalmente à progesterona.
4. A parturiente com asma pode experimentar alterações imprevisíveis na reatividade das vias aéreas.

- E. Menopausa.** Entre 45 e 55 anos, os ovários de uma mulher se tornam gradualmente não responsivos aos efeitos estimulatórios do LH e FSH, e os ciclos sexuais desaparecem. Sensações de calor se espalhando a partir do tronco para a face (fogachos) coincidem com

picos de secreção de LH e são evitados pela administração de estrogênios exógenos.

VIII. Pâncreas. O pâncreas exócrino secreta substâncias digestivas no duodeno. As ilhotas de Langerhans são células endócrinas organizadas que secretam quatro hormônios (insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático) na circulação sistêmica. O pâncreas contém 1 a 2 milhões de ilhotas (cada ilhota recebe um suprimento sanguíneo generoso, que, ao contrário de qualquer outro órgão endócrino, drena para a veia porta).

A. A **insulina** é um hormônio peptídico de 51 aminoácidos sintetizado nas células β das ilhotas de Langerhans (Fig. 37-3). A quantidade de insulina secretada diariamente é equivalente a aproximadamente 40 unidades. Na circulação sistêmica, a insulina tem uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 5 minutos, com mais de 80% degradados no fígado e nos rins.

1. Regulação da secreção

a. O principal controle da secreção de insulina é por meio de retroalimentação negativa da concentração de glicose sanguínea no pâncreas (Tabela 37-8). Virtualmente, nenhuma insulina é secretada pelo pâncreas quando a concentração de glicose sanguínea está abaixo de 50 mg/dL, e a estimulação máxima para a liberação de insulina é com concentrações maiores do que 300 mg/dL (Fig. 37-4).

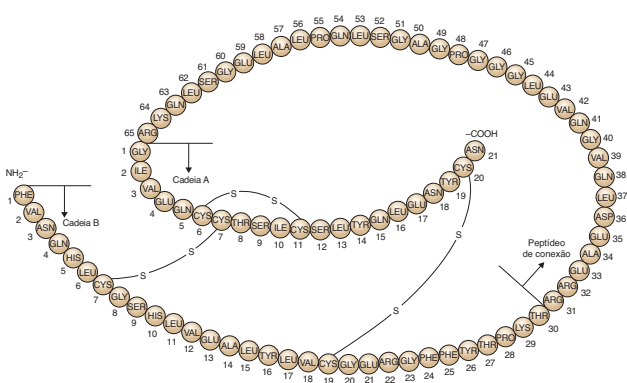


FIGURA 37-3 Pró-insulina, que é convertida em insulina pela clivagem proteolítica de aminoácidos 31, 32, 64, 65 e o peptídeo de conexão. (De Lerner J. Insulin and oral hypoglycemic drugs: glucagon. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York, NY: Macmillan; 1985, com permissão.)

TABELA 37-8

Regulação da secreção de insulina

Estimulação	Inibição
Hiperglicemia	Hipoglicemia
Agonistas β -adrenérgicos	Antagonistas β -adrenérgicos
Acetilcolina	Agonistas α -adrenérgicos
Glucagon	Somatostatina
	Diazóxido
	Diuréticos tiazídicos
	Anestésicos voláteis
	Insulina

- b. A glicose oral é mais eficaz do que a glicose administrada via intravenosa (IV) para incitar a liberação de insulina, sugerindo a presença de um sinal antecipatório a partir do TGI para o pâncreas.
- c. A glicosúria é mais provável após a administração da glicose IV do que da glicose VO.

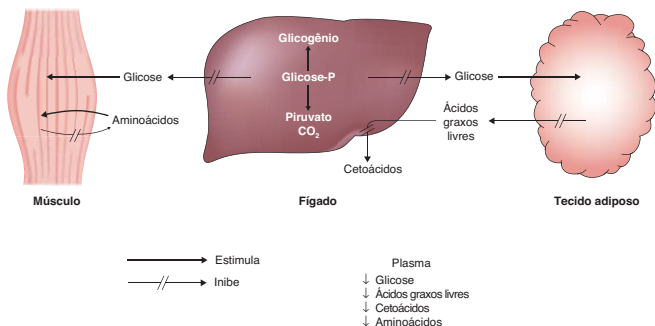


FIGURA 37-4 A insulina estimula a captação tissular de glicose e aminoácidos, ao passo que a liberação de ácidos graxos é inibida. Como resultado, as concentrações plasmáticas de glicose, ácidos graxos livres, aminoácidos e cetoácidos diminuem. (De Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, et al. *Physiology*. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2004, com permissão.)

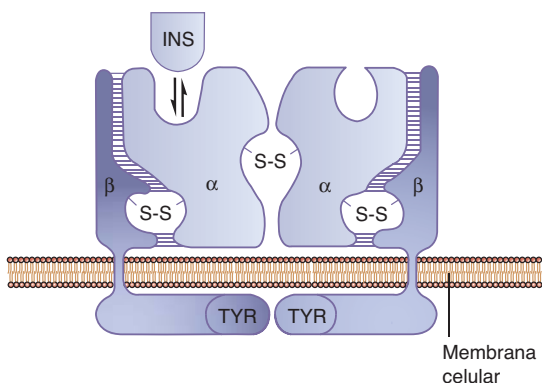


FIGURA 37-5 Demonstração esquemática do receptor de insulina consistindo em duas subunidades α e duas β reunidas por ligações dissulfídicas (-S-S-). A insulina (INS) se liga a subunidades α , que deflagra a autofosforilação das porções de tirosina cinase (TYR) das subunidades β dentro da célula e os efeitos de insulina resultantes. (De Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 21st ed. New York, NY: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 2003, com permissão.)

2. Efeitos fisiológicos

- A expressão do receptor de insulina é mais alta nos tecidos, que regulam o metabolismo da glicose, dos lipídeos e das proteínas (adiposo, músculo esquelético e fígado) por meio da insulina (Fig. 37-5).
- A insulina promove o uso de carboidratos para energia enquanto deprime o uso de gorduras e aminoácidos.
- A insulina facilita a captação e o armazenamento da glicose no fígado por meio dos efeitos em enzimas específicas (induz a atividade da glucocinase).
- Os músculos esqueléticos em repouso são quase impermeáveis à glicose, exceto na presença de insulina. O exercício aumenta a permeabilidade das membranas dos músculos esqueléticos à glicose, talvez porque a insulina seja liberada de dentro dos músculos esqueléticos ou de sua vasculatura.
- As células cerebrais são únicas cuja permeabilidade da sua membrana à glicose não depende da presença de insulina. Essa característica é crucial porque as células cerebrais usam apenas glicose para energia, daí a importância de manter a concentração de glicose sanguínea acima de um nível crítico de aproximadamente 50 mg/dL.

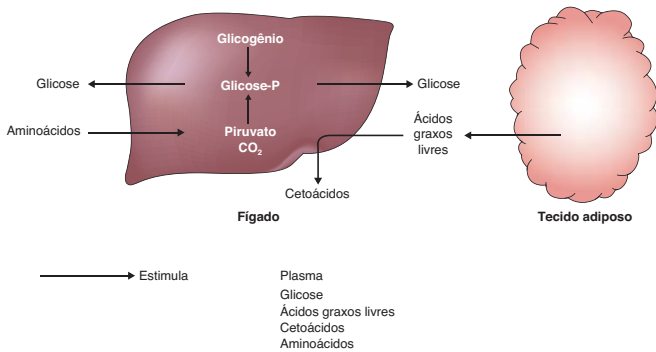


FIGURA 37-6 O glucagon estimula a liberação tissular de glicose, ácidos graxos livres e cetogênios e captação hepática de aminoácidos. (De RM, Levy MN, Koeppen BM, et al. *Physiology*. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2004, com permissão.)

- f. Deficiências na sinalização da insulina estão associadas com resistência à insulina.
- B. O **glucagon** é um hormônio catabólico que age para mobilizar a glicose, os ácidos graxos e os aminoácidos na circulação sistêmica (Fig. 37-6). Essas respostas são a recíproca dos efeitos da insulina, enfatizando que estes dois hormônios também são secretados reciprocamente (Tabela 37-9). O principal estímulo para a secreção de glucagon é a hipoglicemia. O glucagon aumenta abruptamente a concentração de glicose sanguínea por estimular a gliconeogênese no fígado.

TABELA 37-9

Regulação da secreção de glucagon

Estimulação	Inibição
Hipoglicemia	Hiperglicemia
Estresse	Somatostatina
Sepse	Insulina
Trauma	Ácidos graxos livres
Agonistas β -adrenérgicos	Agonistas α -adrenérgicos
Acetilcolina	
Cortisol	

Fármacos que alteram a regulação da glicose

I. Diabetes melito (Tabela 38-1)

- A. O diabetes melito (DM) é mais bem classificado pela etiologia da doença subjacente (tipo 1 vs. tipo 2), do que pela idade de início (instalação juvenil vs instalação na idade adulta) ou modalidade de tratamento (insulina-dependente vs não insulina-dependente).
 - 1. A deficiência de insulina no diabetes tipo 1 é o resultado da destruição autoimune de células β -pancreáticas.
 - 2. A instalação do diabetes tipo 1 ocorre em uma idade mais jovem do que a instalação do diabetes tipo 2, e a sensibilidade à insulina é normal. Em contraste, a resistência periférica à insulina do diabetes tipo 2 frequentemente é acoplada com uma falha em secretar insulina devido à disfunção das células β -pancreáticas.
 - 3. Os fármacos hipoglicemiantes orais são alternativas à administração exógena de insulina a pacientes com diabetes tipo 2.
- B. Baixas concentrações plasmáticas de insulina, embora inadequadas para prevenir hiperglicemia, podem bloquear a lipólise. Esse efeito diferencial da insulina explica por que a hiperglicemia pode existir sem a presença de corpos cetônicos. A cetose pode ser prevenida de forma confiável fornecendo glicose com insulina a todos os pacientes diabéticos. A prevenção é importante no período perioperatório, quando a ingestão nutricional é alterada.
- C. As metas da terapia em pacientes com DM incluem a prevenção de consequências adversas da hipoglicemia e da hiperglicemia, o ganho de peso e a redução de complicações micro e macrovasculares.
 - 1. Os sintomas frequentemente se resolvem quando os níveis de glicose sanguínea são menores de 200 mg/dL.
 - 2. O controle metabólico do diabetes no longo prazo é mais bem monitorado pela medida da hemoglobina glicosilada (HbA_{1C}), que reflete o controle da glicose nos 2 a 3 meses anteriores. Em geral, valores de HbA_{1C} menores do que 6 a 7% estão associados com menos complicações microvasculares.

TABELA 38-1**Classificação etiológica do diabetes melito**

DM1 (deficiência absoluta de insulina por destruição de células β -pancreáticas)
DM2 (resistência à insulina <i>versus</i> deficiência de insulina)
DMG
Doença do pâncreas exócrino (pancreatite, pancreatectomia, fibrose cística, hemocromatose)
Induzida por fármacos (glicocorticoides, tiazídicos, hormônio da tireoide, agonistas β -adrenérgicos)
Endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma)
Defeito genético na função da célula β -pancreática
Defeito genético na ação da insulina (resistência)
Infecções (rubéola congênita, CMV)
Diabetes incomum mediado imunologicamente (síndrome do “homem rígido”, anticorpos antirreceptor de insulina)

DM1, diabetes melito tipo 1; DM2, diabetes melito tipo 2; DMG, diabetes melito gestacional; CMV, citomegalovírus.

II. Insulina. Pacientes com DM1 não produzem insulina e requerem terapia insulínica para sobreviver. A insulina é prescrita para pacientes com DM2 se o tratamento com reguladores orais da glicose falhar. A terapia com insulina simula o padrão normal de secreção de insulina (secreção pulsátil que ocorre em condições basais e em resposta às refeições) com suplementação basal e por insulina de curta ação tomada antes da absorção de alimentos. Os receptores de insulina se tornam completamente saturados com baixas concentrações de insulina (infusão contínua de insulina, 1 a 2 unidades por hora, tem o mesmo efeito farmacológico ou ainda maior do que uma única dose maior intravenosa [IV], que é eliminada rapidamente da circulação).

A. Farmacocinética

1. A insulina é metabolizada nos rins e no fígado (~50% da insulina que chega ao fígado pela veia porta é metabolizada em uma única passagem). Todavia, a disfunção renal altera a velocidade de desaparecimento da insulina circulante em uma maior extensão do que a doença hepática (efeitos prolongados inesperados da insulina são encontrados em pacientes com doença renal que reflete o comprometimento do seu metabolismo e da excreção pelos rins).
2. Independente da rápida eliminação a partir do plasma após a injeção IV de insulina, o efeito farmacológico é de 30 a 60 minutos, porque a insulina é bastante ligada aos receptores tissulares. A insulina administrada por via subcutânea (SC) é

liberada lentamente na circulação para produzir um efeito biológico sustentado.

3. A insulina é secretada no sistema venoso portal no estado basal em uma velocidade de aproximadamente uma unidade por hora. Após a ingestão de alimentos, a velocidade de secreção de insulina aumenta 5 a 10 vezes. A secreção diária total de insulina é de aproximadamente 40 unidades.
 4. O sistema nervoso simpático (SNS) e o parassimpático (SNP) inervam as células produtoras de insulina das ilhotas para influenciar a velocidade basal de secreção de hormônio, bem como a resposta ao estresse (a estimulação α -adrenérgica diminui, e a estimulação β -adrenérgica ou do SNP aumenta a secreção basal de insulina).
 5. A resposta da insulina à glicose é maior após a ingestão oral do que após a infusão IV, porque o polipeptídeo insulinotrópico glicose dependente é liberado após ingestão oral de glicose, e a resposta da célula β -pancreática é aumentada.
 6. Para obter controle glicêmico adequado no DM1, quase sempre são necessárias pelo menos duas injeções SC diariamente de insulina de ação intermediária ou longa combinada com insulina de ação rápida.
- B. Preparações de insulina e fornecimento** (Tabela 38-2). A insulina humana manufaturada usando a tecnologia do DNA recombinante substituiu a insulina extraída do pâncreas do boi e do porco. A alergia ou imunorresistência às insulinas animais não é mais um problema grave.
1. O princípio básico da reposição é o fornecimento de um suprimento lento contínuo de insulina de ação prolongada (protamina neutra Hagedorn [NPH], insulina glargina, insulina detemir ou insulina degludec) que simula a secreção noturna e interprandial basal das células β -pancreáticas normais.
 2. A insulina preparada comercialmente é bioanalisada, e sua atividade fisiológica (potência), com base na capacidade de reduzir a concentração de glicose sanguínea, é expressa em unidades. A potência da insulina é 22 a 26 U/mg.
 - a. A insulina U-100 (100 U/mL) é a preparação mais usada comercialmente. A dose exógena diária total de insulina para tratamento do DM1, geralmente, está na faixa de 0,5 a 1 U/kg/dia.
 - b. Essa necessidade de insulina pode ser aumentada drasticamente pelo estresse associado com sepse ou trauma.
 3. A infusão contínua de insulina subcutânea (ICIS) por meio de uma bomba externa fornece insulina basal (0,01 a 0,015 U/kg/h) e doses em bólus antes das refeições. Com esse sistema,

TABELA 38-2**Classificação das preparações de insulina**

Preparação de insulina	Horas após a administração subcutânea		
	Início de ação	Pico de ação	Duração (h)
Ação muito rápida			
Lispro	5-15 min	45-75 min	2-4
Insulina aspart	5-15 min	45-75 min	2-4
Glulisina	5-15 min	45-75 min	2-4
Ação rápida			
Regular	30 min	2-4 h	6-8
Ação intermediária			
NPH	2 h	4-12 h	18-28
Ação longa			
Detemir	2 h	3-9 h	6-24
Glargina	1,5 h	Nenhum	20-> 24
Ação ultra longa			
Degludec	2 h	Nenhum	> 40

NPH, protamina neutra Hagedorn.

as necessidades basais noturnas *versus* diurnas podem ser acomodadas, as infusões podem ser alteradas durante o exercício, e as doses podem ser calculadas por meio de algoritmos de valores prévios de glicose e do fornecimento de insulina. A insulina de curta ação (regular) e as insulinas de ação ultrarrápida (lispro, aspart e glulisina) são as únicas preparações usadas para bombas de fornecimento de ICIS.

- C. **A lispro** é um análogo da insulina de curta ação que se compara mais de perto com a secreção fisiológica e as necessidades de insulina (injetada via SC começa a agir dentro de 15 minutos, o efeito máximo é atingido em 45 a 75 minutos, e a duração da ação é de apenas 2 a 4 horas).

1. A lispro injetada imediatamente antes de comer fornece um perfil de concentração plasmática de insulina pós-prandial similar ao da secreção normal de insulina.
2. Um benefício importante da lispro é uma redução na hiperglicemia pós-prandial e menor risco de hipoglicemia, que pode seguir a injeção de insulina regular.

- D. **Insulina aspart e glulisina** são análogos sintéticos de ação rápida com um perfil de ação e benefícios terapêuticos similares aos da lispro.
- E. **A insulina regular (insulina cristalina zinco)** é uma preparação de ação rápida e é a única forma de insulina que pode ser administrada IV, bem como SC.
1. A administração da insulina regular é preferida para o tratamento da hiperglicemia de instalação aguda ou o aparecimento de cetoacidose.
 2. No período perioperatório, a insulina regular é administrada como uma injeção IV única (1 a 5 unidades) ou em infusão contínua (0,5 a 2 unidades por hora) para tratar os distúrbios metabólicos associados com o DM.
- F. **A insulina protamina neutra Hagedorn (NPH)** é uma preparação de ação intermediária cuja absorção a partir do local de injeção SC é retardada, pois a insulina é conjugada com a protamina.
- G. **Efeitos colaterais**
1. **Hipoglicemia** é o efeito colateral mais grave da terapia insulínica (os pacientes são vulneráveis à hipoglicemia se eles receberem insulina exógena na ausência de ingestão de carboidratos, como durante um período perioperatório, especialmente antes de cirurgia).
 - a. Os primeiros sintomas de hipoglicemia são os efeitos compensatórios da secreção aumentada de epinefrina: diaforese, taquicardia e hipertensão. Os sintomas de hipoglicemia envolvendo o sistema nervoso central (SNC) incluem confusão mental, que evolui para convulsão e coma.
 - b. O diagnóstico de hipoglicemia durante anestesia geral é difícil, porque os fármacos anestésicos mascaram os sinais clássicos de estimulação do SNS (sinais de estimulação do SNS podem ser confundidos com respostas evocadas por estimulação cirúrgica dolorosa em um paciente anestesiado).
 - c. A hipoglicemia grave é tratada com 50 a 100 mL de solução de glicose a 50% administrada por via IV (alternativamente, glucagon, 0,5 a 1,0 mg IV).
 2. **Reações alérgicas**
 - a. O uso de preparações de insulina humana eliminou o problema de reações alérgicas sistêmicas que poderiam resultar da administração de insulinas derivadas de animais.
 - b. As reações alérgicas locais são caracterizadas por uma área eritematosa endurecida que se desenvolve no local da injeção de insulina (porque é provável que haja materiais não insulínicos na preparação de insulina).

- c. A exposição crônica a doses baixas de protamina na insulina NPH pode estimular a produção de anticorpos contra a protamina. Os pacientes permanecem assintomáticos até que uma grande dose de protamina seja administrada IV para antagonizar os efeitos anticoagulantes da heparina.
- 3. **Lipodistrofia** ocorre quando a gordura atrofia no local da injeção SC de insulina.
- 4. **Resistência à insulina**
 - a. Os pacientes que necessitam de mais de 100 unidades de insulina exógena diariamente estão em um estado de resistência à insulina.
 - b. A resistência aguda à insulina está associada com trauma por infecção ou cirurgia.
- 5. **Interações medicamentosas**
 - a. Há hormônios administrados como fármacos que neutralizam o efeito hipoglicemiante da insulina (hormônio adrenocorticotrófico, estrogênio, glucagon).
 - b. A epinefrina inibe a secreção da insulina e estimula a glicogenólise.
 - c. Certos antibióticos (tetraciclina ou cloranfenicol), salicilatos e fenilbutazona aumentam a duração de ação da insulina e podem ter um efeito hipoglicemiante direto.
 - d. O efeito hipoglicemiante direto da insulina pode ser potencializado pelos inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs).

III. Reguladores orais da glicose. Fármacos orais com diferentes mecanismos de ação estão disponíveis para o controle da glicose plasmática em pacientes com DM2 (Tabela 38-3). Nenhum desses fármacos controlará de maneira adequada a hiperglicemia indefinidamente (pode estar indicado o uso de combinações de fármacos orais desde o início do tratamento). O efeito sobre a HbA_{1c} é similar para estes fármacos.

- A. **Metformina** é uma biguanida oral que frequentemente é prescrita como agente inicial para prevenir a hiperglicemia em pacientes com DM2. A metformina reduz a concentração de glicose sanguínea em jejum e pós-prandial e raramente causa hipoglicemia. A metformina não deve ser prescrita em pacientes com acidose láctica, lesão renal aguda (LRA), intolerância gastrointestinal ou doença hepática aguda.
 - 1. **Farmacocinética.** Em contraste com as sulfonilureias, a metformina não se liga às proteínas plasmáticas e não é metabolizada. Ela é eliminada pelos rins, com 90% de uma dose oral excretada em aproximadamente 12 horas. Diante da sua dependência da eliminação renal, a metformina é prescri-

TABELA 38-3**Fármacos orais para tratamento do diabetes melito tipo 2****Sulfonilureias** (estimulam a secreção de insulina; risco de hipoglicemia)

Gliburida

Glipizida

Glimepirida

Gliclazida

Tolbutamida

Tolazamida

Clorpropamida

Acetoexamida

Meglitinidas (estimulam a secreção de insulina; risco de hipoglicemia)

Repaglinida

Nateglinida

Biguanidas (inibem a produção de glicose pelo fígado; hipoglicemia não é um risco)

Metformina

Tiazolidinedionas (aumentam a sensibilidade à insulina para captação da glicose pelos músculos esqueléticos e tecidos adiposos; hipoglicemia não é um risco)

Rosiglitazona

Pioglitazona

Inibidores da α -glicosidase (reduzem a digestão e a absorção de carboidratos da dieta; hipoglicemia não é um risco)

Acarbose

Miglitol

ta com cuidado, quando prescrita, a pacientes com disfunção renal.

2. **Mecanismo de ação**

- a. O efeito redutor de glicose sanguínea da metformina não é mediado por estimulação da secreção de insulina endógena.
- b. A metformina ativa a cinase proteica ativada pelo monofosfato de adenosina para suprimir a produção de glicose hepática por meio da redução da gliconeogênese e da glicogenólise.

3. **Efeitos colaterais**

- a. Os efeitos colaterais mais comuns da metformina são anorexia, náuseas e diarreia, que são relacionados com a dose. Em contraste com as sulfonilureias, a metformina não causa hipoglicemia.

- b. **Acidose láctica** é um possível efeito colateral associado com metformina que tem sido descrito durante o período intra-operatório (alguns têm recomendado a descontinuação da metformina 48 horas ou mais antes de cirurgias eletivas). Se a metformina não puder ser descontinuada antes da cirurgia, o paciente é monitorado para o desenvolvimento de acidose láctica (gasometria arterial e pH, concentração de lactato sérico, função renal) no período perioperatório.
- B. **Sulfonilureias** são capazes de reduzir a concentração de glicose sanguínea mesmo em níveis hipoglicêmicos. As sulfonilureias não têm efeito nem papel no tratamento de pacientes com DM1. Embora as sulfonilureias sejam derivadas das sulfonamidas, elas não têm ação antibacteriana. Esses fármacos não devem ser administrados a pacientes com alergia conhecida à sulfá.
 - 1. **Mecanismo de ação.** As sulfonilureias inibem os canais iônicos de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP) (conhecido atualmente como **receptor-1 da sulfonilureia**) nas células β -pancreáticas. Como resultado, há uma entrada de cálcio e estimulação da exocitose (liberação) dos grânulos de insulina armazenados.
 - 2. **Farmacocinética.** Os hipoglicemiantes orais são prontamente absorvidos a partir do trato gastrointestinal (TGI). A duração de ação e meia-vida de eliminação são características que os distinguem (Tabela 38-4).
 - 3. **Efeitos colaterais**
 - a. A complicação grave mais comum destes fármacos é a hipoglicemia (o maior risco de hipoglicemia ocorre com fármacos com as maiores meia-vidas de eliminação).
 - b. Embora a hipoglicemia pelas sulfonilureias possa ser rara, frequentemente ela é mais prolongada e mais perigosa do que a hipoglicemia pela insulina (Tabela 38-5).
 - c. A hipoglicemia causada por sulfonilureias é tratada com infusão prolongada de soluções contendo glicose.
 - d. Os fatores de risco para hipoglicemia induzida pela sulfonilureia incluem (a) comprometimento da nutrição, como no período perioperatório, (b) idade acima de 60 anos, (c) comprometimento da função renal e (d) terapia medicamentosa concomitante que potencializa as sulfonilureias (fenilbutazona, antibiótico sulfonamida, varfarina) ou produz ela mesma hipoglicemia (álcool ou salicilatos).
- C. **A gliburida** estimula a secreção de insulina durante um período de 24 horas após uma dose oral matinal. Quando a administração é descontinuada, o fármaco é eliminado do plasma no período de 36 horas.

TABELA 38-4**Classificação de farmacocinética dos hipoglicemiantes orais sulfonilureias**

	Dose diária equivalente (mg)	Faixa de dose diária (mg)	Doses/dia	Duração de ação (h)	Meia-vida de eliminação (h) ^a
Gliburida	2,5-5	2,5-20	1-2	18-24	4,6-12
Glipizida	5-10	5-40	1-2	12-24	4-7
Glimepirida	2	2-4	1	24+	5-8
Tolbutamida	1.000	500-1.000	2-3	6-12	4-8
Tolazamida	250	200-1.000	1-2	16-24	7
Acetoxexamida	500	250-1.500	2	12-18	1,3-6
Clorpropamida	100-250	100-750	1	36	30-36

^aAproximada.

TABELA 38-5**Comparação entre a terapia com sulfonilureia e a terapia insulínica**

Sulfonilureia	Insulina
Falha na resposta inicial em 10-15% dos pacientes	Não há dose máxima
A taxa de falha secundária a cada ano entre os pacientes tratados é de cerca de 10%	
A hipoglicemia pode ser mais grave	Hipoglicemia pode ser mais frequente
Complicações cardíacas associadas	Níveis lipídicos reduzidos
Pacientes podem preferir medicação oral	Pacientes podem resistir a injeções

- D. **A glipizida** estimula a secreção de insulina durante um período de 12 horas após uma dose oral matinal. A eliminação relativamente rápida do plasma minimiza o potencial para hipoglicemia de longa duração.
- E. **A tolbutamida** é a sulfonilureia de ação mais curta e menos potente (ver Tabela 38-4). De todas as sulfonilureias, a tolbutamida provavelmente causa menos efeitos colaterais, embora possa produzir hipoglicemia e hiponatremia.
- F. **A acetoxamida** difere de outras sulfonilureias pelo fato de a maior parte da sua ação hipoglicemiante vir do seu principal metabólito, hidroxixamida, que é 2,5 vezes mais potente que o composto original. Esse fármaco não é recomendado para pacientes com doença renal, porque os rins excretam o metabólito ativo. A acetoxamida é a única sulfonilureia com propriedades uricosúricas (fármacos uricosúricos aumentam a excreção de ácido úrico na urina), tornando-o um fármaco apropriado para o paciente diabético com gota.
- G. **A clorpropamida** é a sulfonilureia de ação mais longa com uma duração de ação que pode se aproximar de 72 horas (ver Tabela 38-4).
1. O efeito máximo da clorpropamida pode não ser aparente por 7 a 14 dias, e várias semanas são necessárias para a completa eliminação do fármaco.
 2. Como 20% de uma dose é eliminada de forma inalterada, o comprometimento da função renal pode levar ao acúmulo e a efeito hipoglicemiante exagerado.
 3. A clorpropamida está associada com reações similares àquelas produzidas pelo dissulfiram (rubor facial após a ingestão de álcool) e pode causar hiponatremia grave.

H. Meglitinidas

1. A repaglinida e o derivado da fenilalanina, nateglinida, diferem na estrutura e no momento da ação das sulfonilureias. Embora esses fármacos exerçam efeitos sobre as células β similares aos das sulfonilureias, seu efeito máximo é de cerca de uma hora, e a duração de ação é de cerca de 4 horas.
2. A curta duração de ação e atividade apenas na presença de glicose deve reduzir o risco de episódios prolongados de hipoglicemia.

I. Inibidores da α -glicosidase

1. Acarbose e miglitol são inibidores da α -glicosidase que reduzem a digestão dos carboidratos e a absorção de dissacarídeos por interferência na atividade intestinal da glicosidase.
2. Estes fármacos são úteis apenas como monoterapia quando a hiperglicemia pós-prandial é o principal problema.

J. As tiazolidinedionas agem principalmente nos músculos esqueléticos, no fígado e no tecido adiposo para reduzir a resistência à insulina e a produção de glicose hepática e para aumentar o uso de glicose pelo fígado.

1. Assim como a metformina, as tiazolidinedionas agem na presença de insulina e são especialmente eficazes em pacientes obesos.
2. A possibilidade de disfunção hepática induzida por fármacos é o motivo pelo qual as concentrações plasmáticas das transaminases hepáticas devem ser medidas periodicamente.

K. Os agonistas dos receptores do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) são agentes injetáveis que se ligam aos receptores no pâncreas, no TGI e no cérebro, para aumentar a secreção de insulina das células β (dependente da glicose), diminuir a produção de glucagon das células α e reduzir o esvaziamento gástrico. O risco de hipoglicemia aumenta quando os agonistas do receptor de GLP-1 são combinados com sulfonilureias.

Fármacos para o tratamento do hipotireoidismo e do hipertireoidismo

I. Hipotireoidismo. No hipotireoidismo primário, as concentrações do hormônio estimulante da tireoide (TSH) podem ser usadas para monitorar este tratamento (a tiroxina livre [T_4L] é um indicador insensível e pode estar dentro da faixa normal quando o TSH está inibido). A medida do T_4L está indicada no hipotireoidismo secundário quando a liberação do TSH está comprometida.

A. Tiroxina sintética (T_4 : levotiroxina). A tiroxina sintética (T_4) é o tratamento de escolha para o hipotireoidismo primário. Nos tecidos periféricos, o T_4 é desiodado para formar a tri-iodotironina (T_3) (a forma ativa do hormônio tireoideano).

B. Formulações de T_3 (liotironina) é o isômero levorrotatório de T_3 e é 2,5 a 3,0 vezes mais potente do que a levotiroxina. O seu rápido início de ação e curta duração impedem o seu uso para reposição de hormônio da tireoide no longo prazo.

II. Hipertireoidismo. Os tratamentos para hipertireoidismo são os fármacos antitireoideanos, o iodo radioativo e/ou a cirurgia. A medição de T_3 e T_4 livres é necessária para avaliar a eficácia do tratamento.

A. Tionamidas (metimazol, propiltiouracil, carbimazol) são fármacos antitireoideanos que inibem a formação do hormônio tireoideano por meio da inibição da peroxidase tireoideana para impedir a incorporação do iodo nos resíduos de tirosina da tireoglobulina. Fármacos antitireoideanos são úteis no tratamento do hipertireoidismo antes de tireoidectomia eletiva.

1. **Efeitos colaterais.** Granulocitopenia e agranulocitose são efeitos colaterais graves, porém raros, que ocorrem mais provavelmente nos primeiros três meses de terapia com fármacos antitireoideanos. Febre ou faringite pode ser a manifestação mais precoce do desenvolvimento de agranulocitose. A recuperação é provável se o fármaco antitireoide for descontinuado ao primeiro sinal deste efeito colateral.

B. Iodo (Soluções saturadas de iodeto de potássio [SSIK], Iodo+iodeto de potássio [solução de Lugol])

1. O iodeto é a mais antiga terapia disponível para o hipertireoidismo, fornecendo um tratamento paradoxal que é eficaz por motivos que não são completamente compreendidos (o efeito clínico mais importante de altas doses de iodeto é a inibição da liberação do hormônio tireoideano).
2. O iodeto é particularmente útil no tratamento do hipertireoidismo antes de tireoidectomia eletiva. A combinação de iodeto de potássio oral e propranolol é uma abordagem recomendada.
3. A vascularidade da glândula tireoide também é diminuída pela terapia com iodeto.

C. Iodo radioativo é administrado como a terapia de escolha para o hipertireoidismo de Graves.

1. Entre os isótopos radioativos do iodo, o ^{131}I é o administrado mais frequentemente. Esse isótopo é capturado de forma rápida e eficiente pelas células da tireoide, e a emissão subsequente de raios β destrutivos atua quase exclusivamente sobre essas células, com pouco ou nenhum dano aos tecidos em volta.
2. É possível destruir completamente a glândula tireoide com o ^{131}I dentro de 6 a 18 semanas.
3. A maioria dos cânceres de tireoide, exceto o câncer folicular, acumula pouco iodo radioativo. Como resultado, a efetividade terapêutica do ^{131}I para tratamento do câncer é limitada.

Outros fármacos endocrinológicos

- I. **Introdução.** Preparações que contêm hormônios sintéticos idênticos aos secretados endogenamente pelas glândulas endócrinas podem ser administrados como fármacos. Geralmente, a aplicação clínica desses fármacos é para reposição hormonal, de modo a produzir o efeito fisiológico. A tecnologia do DNA recombinante permite a incorporação de genes sintéticos que codificam a síntese de hormônios humanos específicos por bactérias, permitindo, assim, a produção de hormônios puros sem propriedades alérgicas.
- II. **Corticosteroides.** As ações dos corticosteroides são classificadas de acordo com as potências desses compostos para (a) evocar a reabsorção tubular renal de sódio em troca por íons de potássio (efeito mineralocorticoide) ou (b) produzir uma resposta anti-inflamatória (efeito glicocorticoide). Os corticosteroides endógenos são cortisol (hidrocortisona), cortisona, corticosterona, desoxicorticosterona e aldosterona (Fig. 40-1).
 - A. **Relações estrutura-atividade**
 1. Modificações da estrutura, como a introdução de uma dupla ligação na prednisolona e prednisona, resultaram em corticosteroides sintéticos com efeitos glicocorticoides mais potentes do que os dois hormônios naturais, cortisol e cortisona, respectivamente (Tabela 40-1).
 2. Ao mesmo tempo, os efeitos mineralocorticoides e a taxa de metabolismo hepático desses fármacos sintéticos são menores do que os dos hormônios naturais.
 - B. **Mecanismo de ação**
 1. Os glicocorticoides se ligam aos receptores citoplásmicos para realçar ou suprimir alterações na transcrição do DNA e, assim, a síntese das proteínas. Os glicocorticoides também inibem a secreção das citocinas por meio dos efeitos pós-translacionais.

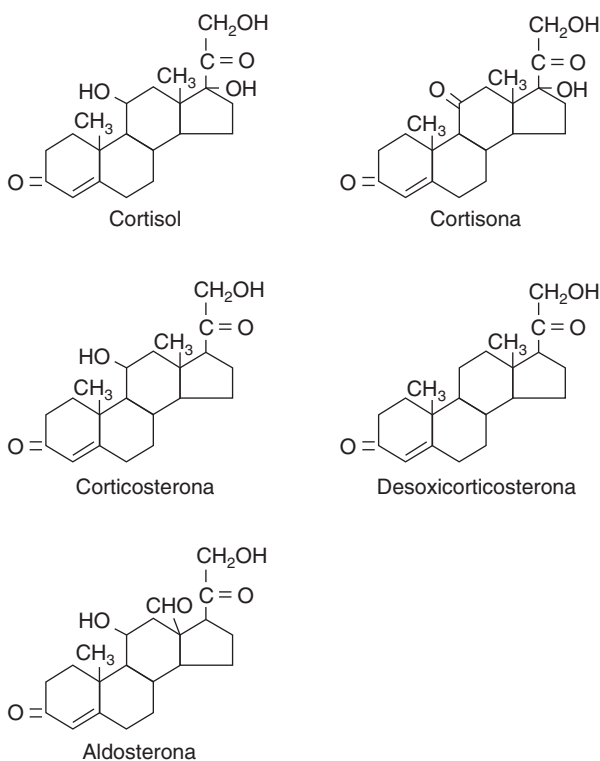


FIGURA 40-1 Corticosteroides endógenos.

2. Receptores mineralocorticoides estão presentes nos túbulos renais distais, no colo do intestino, nas glândulas salivares e no hipocampo. Em contraste, os receptores de glicocorticoides são mais amplamente distribuídos e não se ligam à aldosterona, o que torna estes receptores seletivos para os glicocorticoides.
- C. **Manutenção da homeostasia.** Efeitos permissivos e protetores dos glicocorticoides são críticos para a manutenção da homeostasia durante o estresse grave.
 1. **As ações permissivas** dos glicocorticoides ocorrem com baixas concentrações fisiológicas de esteroides e servem para preparar o indivíduo para responder ao estresse.

TABELA 40-1**Farmacologia comparativa dos corticosteroides endógenos e sintéticos**

	Potência anti-inflamatória	Potência de retenção de sódio	Dose equivalente (mg)	Meia-vida de eliminação (h)	Duração da ação (h)	Via de administração
Cortisol	1	1	20	1,5-3,0	8-12	VO, tópico, IV, IM, IA
Cortisona	0,8	0,8	25	0,5	8-36	VO, tópico, IV, IM, IA
Prednisolona	4	0,8	5	2-4	12-36	VO, tópico, IV, IM, IA
Prednisona	4	0,8	5	2-4	12-36	Oral
Metilprednisolona	5	0,5	4	2-4	12-36	VO, tópico, IV, IM, IA, peridural
Betametasona	25	0	0,75	5	36-54	VO, tópico, IV, IM, IA
Dexametasona	25	0	0,75	3,5-5,0	36-54	VO, tópico, IV, IM, IA
Triancinolona	5	0	4	3,5	12-36	VO, tópico, IV, IM, peridural
Fludrocortisona	10	250	2	—	24	VO, tópico, IV, IM
Aldosterona	0	3.000				

VO, via oral; IV, intravenoso; IM, intramuscular; IA, intra-articular.

2. **As ações protetoras** dos glicocorticoides ocorrem quando altas concentrações plasmáticas de esteroides exercem efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Essa resposta protetora impede mecanismos de defesa do hospedeiro que são ativados durante o estresse de uma reação excessiva e dano ao organismo.

D. Farmacocinética

1. O cortisol sintético e seus derivados são eficazes por via oral (VO) (ver Tabela 40-1).
2. O succinato de cortisol hidrossolúvel pode ser administrado por via intravenosa (IV) para atingir aumentos imediatos nas concentrações plasmáticas. Efeitos mais prolongados são possíveis com a injeção intramuscular (IM).
3. O acetato de cortisona pode ser dado VO ou IM, mas não IV. A preparação acetato é de liberação lenta e tem duração de 8 a 12 horas. Após a liberação, a cortisona é convertida em cortisol no fígado.
4. Os corticosteroides também são absorvidos imediatamente após a aplicação tópica ou administração em aerossol.

III. Corticosteroides sintéticos (ver Tabela 40-1) (Figs. 40-1 e 40-2).

- A. **A prednisolona** é um análogo do cortisol disponível em preparação oral ou parenteral. O efeito anti-inflamatório de 5 mg de prednisolona é equivalente a 20 mg de cortisol. O cortisol e a prednisolona são adequados para terapia de reposição como monoterapia na insuficiência adrenocortical devido à presença de efeitos glicocorticoides e mineralocorticoides.
- B. **A prednisona** é convertida rapidamente em prednisolona após a sua absorção a partir do trato gastrointestinal (TGI) (efeito anti-inflamatório e usos clínicos são similares aos da prednisolona).
- C. **A metilprednisolona** é o derivado metil da prednisolona. O efeito anti-inflamatório de 4 mg de metilprednisolona é equivalente a 20 mg de cortisol. A preparação acetato é administrada por via intra-articular e tem efeito prolongado.
- D. **A betametasona** é um derivado fluorado da prednisolona. O efeito anti-inflamatório de 0,75 mg é equivalente a 20 mg de cortisol. A betametasona não tem as propriedades mineralocorticoides do cortisol (não é aceitável como monoterapia de reposição na insuficiência adrenocortical).
- E. **A dexametasona** é um derivado fluorado da prednisolona e um isômero da betametasona. O efeito anti-inflamatório de 0,75 mg é equivalente a 20 mg de cortisol. Esse corticosteroide é escolhido comumente para tratar certos tipos de edema cerebral.

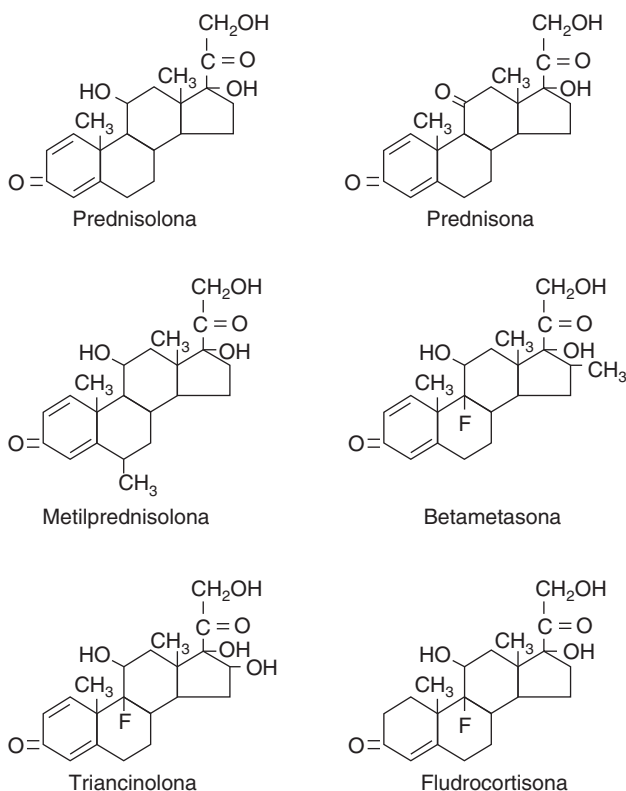


FIGURA 40-2 Corticosteroides sintéticos.

F. A **triancinolona** é um derivado fluorado da prednisolona. O efeito anti-inflamatório de 4 mg é equivalente a 20 mg de cortisol. A preparação hexacetona injetada por via intra-articular pode prover efeitos terapêuticos por três meses ou mais.

1. Esse fármaco é usado frequentemente para injeções peridurais no tratamento da doença do disco lombar.
2. Um efeito adverso colateral incomum da triancinolona é uma incidência aumentada de fraqueza dos músculos esqueléticos. Anorexia, em vez de estimulação ao apetite, e sedação, em vez de euforia, podem acompanhar a administração de triancinolona.

IV. Usos clínicos. O único uso clínico aceito universalmente dos corticosteroides e de seus derivados sintéticos é a terapia de reposição dos estados de deficiência. A segurança dos corticosteroides é tal que é aceitável administrar uma única dose grande em uma situação de risco de morte na presunção de que insuficiência suprarrenal ou hipofisária não reconhecida pode estar presente. A prednisolona ou a prednisona estão recomendadas quando é desejado um efeito anti-inflamatório (o efeito anti-inflamatório dos corticosteroides é paliativo, porque a causa da resposta permanece, embora a supressão da resposta inflamatória possa ser salvadora em algumas situações). Mascarar os sintomas de inflamação pode retardar o diagnóstico de doenças com risco de morte, como a peritonite devido à perfuração de uma úlcera péptica.

A. Estados de deficiência

1. A insuficiência suprarrenal aguda requer a reposição de líquidos e eletrólitos, bem como a suplementação de corticosteroides (o cortisol é administrado em uma velocidade de 100 mg IV a cada 8 horas após uma injeção inicial de 100 mg).
2. O manejo da insuficiência suprarrenal crônica em adultos é feito com a administração oral diária de cortisona, 25 a 37,5 mg. Um esquema típico é 25 mg pela manhã e 12,5 mg no final da tarde (imita o ciclo diurno normal de secreção da suprarrenal).

B. Terapia da alergia. Os corticosteroides tópicos são capazes de efeitos anti-inflamatórios potentes e são a base da terapia da alergia. Ao contrário dos anti-histamínicos, que apresentam efeitos farmacológicos dentro de 1 a 2 horas, os corticosteroides tópicos podem necessitar 3 a 5 dias de tratamento para produzir um efeito terapêutico.

C. Asma é uma doença inflamatória dos pulmões, e os glicocorticoides inalatórios frequentemente são recomendados como terapia de primeira linha para o controle dos sintomas.

1. Os glicocorticoides inalatórios têm efeitos colaterais orofaríngeos que incluem disfonia e candidíase.
2. Os corticosteroides parenterais são importantes na preparação pré-operatória de emergência de pacientes com doença reativa das vias aéreas em fase ativa e no tratamento do broncoespasmo intra-operatório. Doses equivalentes da 1 a 2 mg/kg de cortisol (ou a dose equivalente de prednisolona) são recomendadas comumente. A administração pré-operatória de corticosteroides 1 a 2 horas antes da indução de anestesia é importante porque os efeitos benéficos dos corticosteroides podem não se manifestar completamente por várias horas.

D. Efeito antiemético

1. A dexametasona previne as náuseas e vômitos pós-operatórios apenas quando administrada próximo ao início da cirurgia,

provavelmente por reduzir a inflamação induzida pela cirurgia por meio da inibição da síntese das prostaglandinas.

2. A administração de doses maiores (8 a 10 mg) de dexametasona tem um efeito antiemético similar a doses mais baixas (4 a 5 mg). A dexametasona também é eficaz na supressão das náuseas de vômitos induzidos pela quimioterapia.

E. Analgesia pós-operatória

1. Os glicocorticoides inibem periféricamente a enzima fosfolipase que é necessária para a reação inflamatória em cadeia ao longo das vias da cicloxigenase e da lipoxigenase. Como resultado, os glicocorticoides podem ser eficazes na redução da dor pós-operatória, mas com um perfil de efeitos colaterais diferente dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).
2. A dexametasona IV no período perioperatório em doses maiores do que 0,1 mg/kg diminui a dor pós-operatória aguda e reduz o uso de opioides, especialmente quando administrada no pré-operatório.

F. Edema cerebral

1. Os corticosteroides em doses altas são valiosos na redução ou na prevenção do edema cerebral vasogênico e dos aumentos resultantes na pressão intracraniana (PIC) que podem acompanhar os tumores intracranianos e as lesões metastáticas e a meningite bacteriana.
2. A dexametasona, com atividade mineralocorticoide mínima, frequentemente, é selecionada para reduzir o edema cerebral e os aumentos associados na PIC.
3. A administração de glicocorticoides a pacientes com trauma craniano grave, infarto cerebral e hemorragia intracraniana não é útil.

- G. **Pneumonite por aspiração.** Independentemente da ausência de evidência confirmando que os corticosteroides são benéficos, não é incomum que o tratamento da pneumonite por aspiração inclua o uso empírico de doses farmacológicas desses fármacos.

H. Doença do disco lombar

1. Uma alternativa ao tratamento cirúrgico da doença do disco lombar é a infiltração peridural de corticosteroides. Os corticosteroides podem reduzir a inflamação e o edema da raiz nervosa que resultou de compressão.
2. Um esquema comum é a injeção peridural de 25 a 50 mg de triancinolona, ou 40 a 80 mg de metilprednisolona, em uma solução contendo lidocaína no espaço correspondente à distribuição da dor ou próximo a ele.
3. A injeção de triancinolona, 80 mg, no espaço peridural lombar de pacientes com doença discal lombar resulta em supressão

aguda das concentrações plasmáticas de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol. A cobertura com corticosteroides exógenos durante esse período potencialmente vulnerável (< 1 mês) deve ser considerada em pacientes submetidos a um estresse grande.

- I. **Imunossupressão.** No transplante de órgãos, doses altas de corticosteroides geralmente são administradas no momento da cirurgia para produzir imunossupressão e diminuir o risco de rejeição do órgão recém-transplantado.
- J. **Artrite**
 - 1. O critério para iniciar a terapia com corticosteroides em pacientes com artrite reumatoide (AR) é o rápido controle dos surtos sintomáticos e a incapacidade progressiva, independentemente de terapia clínica máxima. Os corticosteroides são administrados na menor dose possível, que fornece alívio sintomático significativo, porém incompleto.
 - 2. A destruição indolor da articulação é um risco desse tratamento.
- K. **Doenças do colágeno.** Manifestações das doenças do colágeno (exceto a esclerodermia) são reduzidas, e a longevidade é aumentada pela corticoterapia.
- L. **Inflamação ocular**
 - 1. Os corticosteroides são usados para suprimir a inflamação ocular (uveíte e irite) e assim preservar a visão (a instilação de corticosteroides no saco conjuntival resulta em concentração terapêutica no humor aquoso).
 - 2. A corticoterapia tópica e intraocular frequentemente aumenta a pressão intraocular e está associada com a gênese da catarata.
 - 3. Os corticosteroides não são recomendados nas infecções por herpes simples (ceratite dendrítica) do olho.
 - 4. Os corticosteroides tópicos não devem ser usados para o tratamento de abrasões oculares, porque pode ocorrer retardo na cicatrização e infecção.
- M. **Distúrbios cutâneos.** A administração tópica de corticosteroides frequentemente é eficaz no tratamento das doenças da pele. A absorção sistêmica também é aumentada ocasionalmente a um ponto em que ocorre a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal (HHS) ou aparecem manifestações de síndrome de Cushing.
- N. **Edema laríngeo pós-intubação**
 - 1. O tratamento do edema laríngeo pós-intubação pode incluir a administração de corticosteroides como a dexametasona, 0,1 a 0,2 mg/kg IV (a eficácia dos corticosteroides para tratamento dessa condição não foi confirmada).

2. Dexametasona, 0,6 mg/kg VO é um tratamento eficaz para crianças com laringotraqueobronquite leve.
- O. **Miastenia grave.** Os corticosteroides geralmente são reservados para pacientes com miastenia grave que não são responsivos à terapia clínica ou cirúrgica. Esses fármacos parecem ser mais eficazes após a timectomia.
- P. **Síndrome de angústia respiratória**
1. A administração de corticosteroides pelo menos 24 horas antes do parto reduz a incidência e a gravidade da síndrome de angústia respiratória em neonatos nascidos entre a 24^a e a 36^a semana de gestação.
 2. A dexametasona administrada por longos períodos (42 dias) melhora o desenvolvimento pulmonar e neurológico de bebês de baixo peso em risco de displasia broncopulmonar.
- Q. **Parada cardíaca.** A administração de glicocorticoides (junto com a vasopressina e a epinefrina) durante uma parada cardíaca pode melhorar a sobrevida e está associada com melhor desfecho neurológico.
- V. **Efeitos colaterais.** Os efeitos colaterais da terapia crônica com corticosteroides incluem (a) supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal (HHS), (b) alterações eletrolíticas e metabólicas, (c) osteoporose, (d) doença péptica ulcerativa, (e) miopatia dos músculos esqueléticos, (f) disfunção do sistema nervoso central (SNC), (g) alterações do sangue periférico e (h) inibição do crescimento normal. Os corticosteroides sistêmicos usados por curtos períodos de tempo (< 7 dias), mesmo em altas doses, provavelmente não causam efeitos adversos. Os corticosteroides inalatórios provavelmente não produzem efeitos adversos sistêmicos.
- VI. **Suplementação corticosteroide no período perioperatório**
- A. A suplementação corticosteroide deve ser aumentada sempre que o paciente sendo tratado para hipoadrenocorticalismo crônico for submetido a um procedimento cirúrgico (com base na preocupação de que estes pacientes são suscetíveis a colapso cardiovascular porque não podem liberar cortisol endógeno adicional em resposta ao estresse da cirurgia).
 - B. Mais controverso é o manejo de pacientes que podem manifestar supressão do eixo HHS devido à administração prévia ou atual de corticosteroides para o tratamento de uma doença não relacionada com a função hipofisária ou suprarrenal.
 - C. Não há vantagem na profilaxia com glicocorticoides suprafisiológicos durante estresse cirúrgico, e a reposição de cortisol equivalente à taxa de produção diária de cortisol sem estresse são suficientes para permitir mecanismos homeostáticos durante cirurgia.

- D. Pacientes em uso de mais de 20 mg por dia de prednisona ou seu equivalente por mais de três semanas têm o eixo HHS suprimido. Pacientes em uso de menos de 5 mg ao dia de prednisona ou seu equivalente podem ser considerados sem supressão do eixo HHS. Pacientes em uso de 5 a 20 mg por dia de prednisona ou seu equivalente por mais de 3 semanas podem ou não ter supressão do eixo HHS.
1. Em pacientes com eixo HHS suprimido (em uso de > 20 mg de prednisona ao dia por mais de três semanas), a suplementação de glicocorticoides deve considerar o estresse da cirurgia. No estresse cirúrgico menor (reparo de hérnia inguinal), a medida da taxa de secreção diária de cortisol e de cortisol plasmático estático sugere que uma dose de reposição de glicocorticoides de 25 mg de hidrocortisona ou 5 mg de metilprednisolona seja suficiente.
 2. Para o estresse cirúrgico moderado (colecistectomia não laparoscópica, ressecção colônica, substituição total do quadril), as taxas de produção de cortisol sugerem que a necessidade de glicocorticoide é de cerca de 50 a 75 mg diários de hidrocortisona por 1 a 2 dias.
 3. Para o estresse cirúrgico maior (pancreatoduodenectomia, esofagectomia, *bypass* cardiopulmonar [BCP]), a dose diária de glicocorticoide deve ser de 100 a 150 mg de hidrocortisona por 2 a 3 dias.
 4. As doses de manutenção de um corticosteroide devem ser administradas com a medicação pré-operatória no dia da cirurgia. Não há evidência objetiva para apoiar o aumento da dose de manutenção do corticosteroide no pré-operatório.

VII. Alterações eletrolíticas e metabólicas e ganho de peso

- A. A alcalose metabólica hipocalêmica reflete efeitos dos corticosteroides nos túbulos renais distais, levando a uma maior absorção de sódio e perda de potássio. O edema e o ganho de peso acompanham esse efeito do corticosteroide.
- B. Os corticosteroides inibem o uso da glicose nos tecidos periféricos e promovem a gliconeogênese hepática (a hiperglicemia geralmente pode ser manejada com dieta, insulina ou ambas).
- C. **Osteoporose**
1. Osteoporose, fraturas vertebrais por compressão e fraturas das costelas são complicações graves e comuns da corticoterapia (uma indicação para suspensão da terapia com corticosteroides).
 2. A presença de osteoporose poderia predispor pacientes a fraturas durante o posicionamento na sala de cirurgia.

- D. **Miopatia dos músculos** esqueléticos caracterizada por paresia da musculatura proximal é observada ocasionalmente em pacientes que fazem uso de grandes doses de corticosteroides.
- E. **Disfunção do SNC.** A corticoterapia está associada com uma maior incidência de neuroses e psicoses. Catarata se desenvolve em quase todos os pacientes que recebem prednisona, 20 mg diariamente, ou seu equivalente por 4 anos.
- F. **Alterações no sangue periférico.** Uma única dose de cortisol diminui em quase 70% o número de linfócitos circulantes, e em mais de 90% o número de monócitos em 4 a 6 horas. Essa linfocitopenia aguda reflete mais provavelmente o sequestro de células do sangue, e não destruição.

VIII. Fármacos que regulam o cálcio. O hormônio da paratireoide (PTH) regula a concentração de cálcio extracelular por meio de ação no osso, no rim e no intestino. A secreção de PTH é ativada pela hipocalcemia e por níveis de fósforo elevados. O efeito líquido do PTH é o aumento do cálcio extracelular.

- A. **A hipercalcemia** pode ser classificada como dependente da paratireoide ou não dependente da paratireoide. A hipercalcemia por doença da paratireoide está associada com perda óssea e osteoporose. O manejo da hipercalcemia inclui líquidos IV, bifosfonados, calcitonina e glicocorticoides.
- B. **Hipocalcemia**
 - 1. A situação mais comum para hipocalcemia sintomática ocorre dentro de 12 a 24 horas após a cirurgia, particularmente após tireoidectomia total ou subtotal ou exploração ou remoção das quatro glândulas paratireoides.
 - 2. A hipocalcemia pode causar irritabilidade neuromuscular, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (contratilidade miocárdica reduzida) e hipotensão.
 - 3. A hipocalcemia aguda, grave (níveis de cálcio sérico total < 7,5 mg/dL, albumina normal) é uma emergência clínica associada com morte por espasmo laríngeo ou convulsões de grande mal. O cálcio IV está indicado para hipocalcemia sintomática aguda (gluconato de cálcio a 10% contém menos cálcio elementar do que o cloreto de cálcio, mas é menos provável que cause necrose tissular durante um extravasamento).

IX. Fármacos para a função hipofisária – hormônios hipofisários anteriores. A reposição perioperatória dos hormônios hipofisários anteriores pode ser necessária em pacientes que recebem hormônios exógenos devido a uma hipofisectomia prévia. O cortisol deve ser fornecido continuamente, e os hormônios da tireoide têm uma meia-vida de

eliminação tão longa que eles podem ser omitidos por vários dias sem efeitos adversos.

A. Hormônio do crescimento

1. O hormônio recombinante do crescimento é administrado por via subcutânea (SC) e diariamente para tratar a deficiência do hormônio do crescimento (GH, do inglês *growth hormone*).

2. Octreotide

- a. O octreotide é um análogo da somatostatina que inibe a liberação do GH, tornando-o um tratamento eficaz em pacientes com acromegalia.
- b. Como os análogos da somatostatina inibem a secreção de insulina, a diminuição da tolerância à glicose e mesmo a hiperglicemia declarada podem ser esperadas durante o tratamento com octreotide.
- c. O octreotide pode ser um tratamento salvador em pacientes que apresentam crise carcinóide aguda, embora uma injeção em bólus desse análogo da somatostatina possa ser acompanhada por bradicardia e bloqueio cardíaco de segundo e terceiro grau.

- B. As gonadotrofinas** são usadas mais frequentemente para o tratamento da infertilidade e da criptorquidia. A indução de ovulação pode ser estimulada em mulheres que são inférteis devido a insuficiência hipofisária.

C. Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

1. Os efeitos fisiológicos e farmacológicos do ACTH resultam da estimulação da secreção de corticosteroides pelo córtex suprarrenal, principalmente do cortisol.
2. Um importante uso clínico do ACTH é como auxílio diagnóstico em pacientes com suspeita de insuficiência suprarrenal.
3. O tratamento de estados de doença com ACTH não é fisiologicamente equivalente à administração de um hormônio específico, porque o ACTH expõe os tecidos a uma mistura de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios.

X. A melatonina é a principal substância secretada pela glândula pineal. A glândula pineal dos mamíferos é um transdutor neuroendócrino. A informação fótica da retina é transmitida para a glândula pineal através do núcleo supraquiasmático do hipotálamo e do sistema nervoso simpático (SNS).

- A. Em humanos, o ritmo circadiano para a liberação de melatonina pela glândula pineal é sincronizado com as horas habituais de sono.
- B. Não está claro se o efeito benéfico da melatonina exógena sobre os sintomas do *jet lag* é devido a um efeito hipnótico ou a uma ressinchronização do ritmo circadiano.

XI. Hormônios da hipófise posterior. A arginina vasopressina (AVP) (também conhecida como *hormônio antidiurético* [ADH]) e a ocitocina são os dois principais hormônios secretados pela hipófise posterior.

A. A AVP é a preparação exógena da AVP usada para tratar uma variedade de condições clínicas.

1. **O diabetes insípido (DI)** é devido à secreção inadequada de vasopressina pela hipófise posterior. Perda excessiva de água e hipernatremia por poliúria ocorrem a seguir.

a. Neurotrauma e cirurgia da hipófise e hipotálamo, isquemia cerebral ou neoplasia cerebral podem causar DI.

b. **O DI nefrogênico** resultante de uma incapacidade dos túbulos renais de responder a uma quantidade adequada de AVP produzida centralmente não responde à administração exógena do hormônio ou aos seus congêneres.

2. **Hipotensão durante anestesia**

a. A administração perioperatória de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) inibem o sistema renina-angiotensina e podem causar hipotensão refratária após a administração da anestesia.

b. A vasopressina pode ser eficaz para tratar hipotensão por anafilaxia e por deficiência grave de catecolaminas após a ressecção de um feocromocitoma.

3. **Choque séptico**

a. A geração de óxido nítrico em excesso, a ativação do sistema renina-angiotensina e a baixa concentração plasmática de vasopressina contribuem para a perda progressiva do tônus vascular durante a sepse.

b. A infusão de vasopressina (0,01 a 0,04 unidades por minuto) pode reverter a hipotensão sistêmica e diminuir as doses de norepinefrina no choque séptico catecolamina-resistente.

4. **Parada cardíaca refratária**

a. A vasopressina é uma alternativa à epinefrina para a terapia vasopressora durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) (vasopressina, 40 unidades IV era similar à epinefrina 1 mg IV para manejo de fibrilação ventricular [FV] e atividade elétrica sem pulso).

b. A vasopressina é mais eficaz do que a epinefrina para o manejo da assistolia e para o tratamento da parada cardíaca refratária.

c. A American Heart Association recomenda que a vasopressina, em uma dose única de 40 unidades IV, seja considera-

da, em vez da epinefrina, 1 mg IV a cada 3 a 5 minutos para pacientes sendo tratados para parada cardíaca.

5. **Varizes esofágicas.** A vasopressina pode servir como terapia adjunta no controle do sangramento de varizes esofágicas e durante cirurgia abdominal em pacientes com cirrose e hipertensão portal. A infusão de 20 unidades durante 5 minutos resulta em redução acentuada no fluxo sanguíneo hepático que dura cerca de 30 minutos.

6. **Efeitos colaterais**

- a. Vasoconstrição e aumento da pressão arterial sistêmica ocorrem apenas com doses de vasopressina que são muito maiores do que aquelas administradas para o tratamento do DI.
- b. A vasopressina, mesmo em pequenas doses, pode produzir vasoconstrição seletiva das artérias coronárias, com reduções no fluxo sanguíneo coronariano que se manifestam como angina *pectoris*, evidência eletrocardiográfica de isquemia miocárdica e, em alguns momentos, infarto do miocárdio.

- B. **A ocitocina** estimula o músculo uterino e é administrada para induzir o trabalho de parto, reduzir e prevenir a atonia uterina e reduzir a hemorragia no período pós-parto ou pós-aborto. Todas as preparações de ocitocina usadas clinicamente são sintéticas e sua potência é descrita em unidades. As preparações sintéticas são idênticas ao hormônio liberado normalmente a partir da hipófise posterior, porém sem contaminação por outros hormônios polipeptídeos e proteínas encontradas nos hormônios naturais.

1. **Efeitos colaterais.** Doses altas e em bólus da ocitocina podem reduzir a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) por meio de efeito relaxante direto nos músculos lisos vasculares.

XII. Fármacos para regulação reprodutiva – hormônios ovarianos

- A. Os estrogênios são eficazes no tratamento de efeitos colaterais desagradáveis da menopausa. Não há evidência de que a administração de estrogênios retarde a progressão de aterosclerose em mulheres pós-menopausa. Há evidência de que a administração de estrogênio a mulheres na pós-menopausa previna a perda óssea (protege contra osteoporose) e também previna fraturas ósseas vertebrais e femorais. A presença de receptores para o estrogênio aumenta a probabilidade de uma resposta paliativa à terapia estrogênica em mulheres com câncer de mama metastático. Um uso importante dos estrogênios é em combinação com as progestinas como anticoncepcionais orais.

1. **Vias de administração.** A absorção da maioria dos estrogênios e seus derivados a partir do TGI é imediata e quase completa.

2. **Efeitos colaterais.** O sintoma desagradável mais comum associado com o uso de estrogênios é a náusea. Há um aumento da incidência de adenocarcinoma vaginal e cervical em filhas de mães tratadas com dietilestilbestrol ou outros estrogênios sintéticos durante o primeiro trimestre de gravidez.
- B. **Antiestrogênicos.** O clomifeno e o tamoxifeno agem como antiestrogênicos ligando-se aos receptores de estrogênio. O tamoxifeno é administrado por um período de cinco anos a mulheres na pós-menopausa com câncer de mama que possuem receptores responsivos ao estrogênio (o tamoxifeno tem atividade estrogênica em alguns tecidos, incluindo o osso).
- C. **Estrogênios específicos dos tecidos.** O raloxifeno é um benzotiofeno não esteroide que age como modulador seletivo do receptor de estrogênio (preserva os efeitos benéficos dos estrogênios, incluindo a prevenção de perda óssea e a redução da concentração de colesterol plasmático sem quaisquer efeitos associados sobre os órgãos reprodutores).
- D. **Progesterona.** Derivados da progesterona ativos por VO são chamados *progestinas* (frequentemente combinados com estrogênios como anticoncepcionais orais). O sangramento uterino disfuncional pode ser tratado com pequenas doses de um progestínico por alguns dias, com o objetivo de induzir sangramento por abstinência de progesterona.
- E. **Os antiprogestínicos** inibem os efeitos hormonais da progesterona e são os meios mais eficazes e seguros de abortamento clínico.
 1. A mifiprestona (RU 486)* pode ser administrada em uma única dose oral para produzir término de gravidez.
 2. A mifepristona tem sido usada como um anticoncepcional pós-coito dentro de 72 horas de relação sexual sem proteção.
- F. **Anticoncepcionais orais** são mais frequentemente uma combinação de um estrogênio e um progestínico (inibe a ovulação, presumivelmente, por impedir a liberação do hormônio folículo-estimulante [FSH] pelo estrogênio e do hormônio luteinizante [LH] pela progesterona).
 1. **Efeitos colaterais**
 - a. Os estrogênios em preparações combinadas parecem ser responsáveis pela maioria, se não por todos os efeitos colaterais dos anticoncepcionais orais (incidência aumentada de tromboembolia).

* N. de R.T. Este medicamento não se encontra disponível no Brasil.

- b. Náuseas, vômitos, ganho de peso e desconforto mamário que lembram o início da gravidez são atribuídos ao componente estrogênico dos anticoncepcionais orais.
- c. A incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (AVE) está aumentada em pacientes que fazem uso crônico de anticoncepcionais orais.
- d. Os anticoncepcionais orais contendo altas doses de estrogênio podem produzir alterações nas curvas de tolerância à glicose de pacientes com diabetes melito (DM) pré-clínico.
- e. Uma incidência aumentada de câncer de mama em pacientes em uso de anticoncepcionais orais não foi documentada.
- f. Depressão do humor e fadiga são atribuídas ao componente progestínico dos anticoncepcionais orais.

XIII. Os androgênios são administrados aos homens para estimular o desenvolvimento e a manutenção de características sexuais secundárias. A indicação mais comum da terapia androgênica em mulheres é o manejo paliativo do câncer de mama metastático. Os androgênios aumentam a eritropoiese pela estimulação da produção renal de eritropoietina. A eficácia dos esteroides anabólicos em melhorar o desempenho atlético não é documentada e é condenada em bases éticas. Certos androgênios podem ser úteis no tratamento do angioedema hereditário.

- A. **Via de administração.** Em torno de 99% da testosterona circulante no plasma é ligada à globulina de ligação dos hormônios sexuais. A testosterona administrada oralmente é prontamente absorvida, mas é metabolizada tão extensamente pelo fígado que os efeitos terapêuticos não ocorrem. A testosterona também pode ser fornecida por meio de adesivos e gel.
- B. **Efeitos colaterais**
 - 1. A hepatite colestática e a icterícia, relacionadas à dose, são particularmente prováveis de ocorrer com a terapia androgênica para palição de doença neoplásica.
 - 2. Os androgênios aumentam a potência dos anticoagulantes cumarínicos e a probabilidade de hemorragia espontânea.
- C. **Danazol.** A baixa atividade androgênica do danazol o torna o androgênio preferido para o tratamento do angioedema hereditário. Assim como com outros androgênios, a terapia com danazol tem sido associada com testes de função hepática anormal e icterícia.
- D. **A finasterida** é administrada por VO (5 mg uma vez ao dia, diariamente) para o tratamento da hiperplasia prostática benigna. O tratamento da calvície com padrão masculino, do hirsutismo e da acne pode representar outras aplicações potencialmente úteis para a finasterida.

CAPÍTULO 41

Antimicrobianos, antissépticos, desinfetantes e manejo da infecção perioperatória

- I. **Introdução.** O uso excessivo de antimicrobianos (antibióticos) para o tratamento de condições para as quais esses fármacos fornecem pouco ou nenhum benefício (infecções da via aérea superior, bronquite) contribui para o aparecimento da resistência bacteriana. Estima-se que 21% de todas as prescrições de antimicrobianos sejam feitas para pacientes ambulatoriais que passaram por consultórios médicos com o diagnóstico de infecções na via aérea superior (IVAS) ou bronquite. O uso inadequado de antibióticos na população em geral contrasta com o benefício comprovado da profilaxia antibiótica para procedimentos cirúrgicos selecionados, que faz parte de uma iniciativa nacional para melhorar a conformidade (Tabela 41-1).
- II. **Profilaxia antimicrobiana para procedimentos cirúrgicos**
 - A. O uso de profilaxia antimicrobiana na cirurgia envolve a avaliação risco-benefício, que varia, dependendo da natureza do procedimento cirúrgico (Tabela 41-2). Recomenda-se que os antimicrobianos profiláticos devam ser administrados por via intravenosa (IV) dentro de 1 hora da incisão cirúrgica (a concentração tissular do antibiótico deve exceder a concentração inibitória mínima [MIC] associada com o procedimento e/ou com as características do paciente a partir do momento da incisão até a conclusão da cirurgia). O tratamento antibiótico não é recomendado por períodos superiores a 24 horas.
 - B. Em decorrência de seu índice terapêutico amplo e da baixa incidência de efeitos colaterais, as cefalosporinas (na maioria das vezes, uma cefalosporina de primeira geração com um custo mais adequado, tal como a cefazolina) são os antimicrobianos de escolha para procedimentos cirúrgicos nos quais a flora cutânea e a flora normal do trato gastrointestinal (TGI) e trato geniturinário são os patógenos mais prováveis.

TABELA 41-1**Medidas SCIP relacionadas à prevenção da infecção do local cirúrgico**

SCIP-Inf. 1: Profilaxia antibiótica recebida dentro de 1 hora antes da incisão cirúrgica

SCIP-Inf. 2: Seleção do antibiótico profilático para pacientes cirúrgicos

SCIP-Inf. 3: Antibióticos profiláticos suspensos dentro de 24 horas após o término da cirurgia (48 h para pacientes cardíacos)

SCIP-Inf. 4: Pacientes de cirurgia cardíaca com glicose sérica pós-operatória controlada às 6 horas da manhã (≤ 200 mg/dL)

SCIP-Inf. 5: Infecção pós-operatória da ferida diagnosticada durante a hospitalização-índice

SCIP-Inf. 6: Pacientes cirúrgicos com remoção apropriada de cabelos

CIP-Inf. 7: Pacientes de cirurgia colorretal com normotermia pós-operatória imediata

SCIP, Surgical Care Improvement Project.

De Rosenberger LH, Politano AD, Sawyer RG. The surgical care improvement project and prevention of post-operative infection, including surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12(3):163–168.

1. As cefalosporinas podem ser usadas com segurança em pacientes com uma reação alérgica à penicilina que não seja uma reação mediada por imunoglobulina E (IgE) (anafilaxia, urticária, broncoespasmo) ou dermatite esfoliativa (síndrome de Stevens-Johnson).
 2. Em pacientes com reações anafiláticas IgE-mediadas, os antibióticos β -lactâmicos podem ser substituídos por clindamicina ou vancomicina.
 3. A profilaxia de rotina com vancomicina não é recomendada para qualquer população de pacientes na ausência de uma colonização documentada ou altamente suspeita, ou infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA, do inglês *methicilin-resistant S. aureus*) (hospitalização recente ou estadia em casa de repouso), ou quando existe uma resposta IgE-mediada a antibióticos β -lactâmicos.
- C. A colite pseudomembranosa é a complicação mais frequente com os antibióticos profiláticos, incluindo as cefalosporinas por via IV (Tabela 41-3).

III. Escolha do antimicrobiano. A pronta identificação do organismo causal é fundamental para a escolha dos fármacos antimicrobianos apro-

TABELA 41-2

Dose recomendada e intervalos de nova dosagem de antimicrobianos comumente usados para profilaxia cirúrgica

Antimicrobiano	Dose recomendada		Meia-vida em adultos com função renal normal, h ¹⁹	Intervalo de dosagem recomendado (a partir do início da dose pré-operatória), h ^c
	Adultos ^a	Pediatricos ^b		
Ampicilina-sulbactam	3 g (ampicilina 2 g/ sulbactam 1 g)	50 mg/kg do componente ampicilina	0,8-1,3	2
Ampicilina	2 g	50 mg/kg	1-1,9	2
Aztreonam	2 g	30 mg/kg	1,3-2,4	4
Cefazolina	2 g, 3g para pacientes pesando ≥ 120 kg	30 mg/kg	1,2-2,2	4
Cefuroxima	1,5 g	50 mg/kg	1-2	4
Cefotaxima	1 g ^d	50 mg/kg	0,9-1,7	3
Cefoxitina	2 g	40 mg/kg	0,7-1,1	2
Cefotetan	2 g	40 mg/kg	2,8-4,6	6
Ceftriaxona	2 g ^e	50-75 mg/kg	5,4-10,9	NA
Ciprofloxacina ^f	400 mg	10 mg/kg	3-7	NA
Clindamicina	900 mg	10 mg/kg	2-4	6
Ertapenem	1 g	15 mg/kg	3-5	NA
Fluconazol	400 g	6 mg/kg	30	NA

(continua)

TABELA 41-2

Dose recomendada e intervalos de nova dosagem de antimicrobianos comumente usados para profilaxia cirúrgica
(*continuação*)

Antimicrobiano	Dose recomendada		Meia-vida em adultos com função renal normal, h¹⁹	Intervalo de dosagem recomendado (a partir do início da dose pré-operatória), h^c
	Adultos^a	Pediátricos^b		
Gentamicina ^g	5 mg/kg com base no peso (dose única)	2,5 mg/kg com base no peso	2-3	NA
Levofloxacin ^f	500 mg	10 mg/kg	6-8	NA
Metronidazol	500 mg	15 mg/kg	6-8	NA
		Recém-nascidos pesando < 1.200 g devem receber uma dose única de 7,5 mg/kg		
Moxifloxacin ^f	400 mg	10 mg/kg	8-15	NA
Piperacilina-tazobactam	3,375 g	Lactentes 2-9 meses: 80 mg/kg do componente piperacilina Crianças > 9 meses e ≤ 40 kg: 100 mg/kg do componente piperacilina	0,7-1,2	2
Vancomicina	15 mg/kg	15 mg/kg	4-8	NA

(continua)

TABELA 41-2

Dose recomendada e intervalos de nova dosagem de antimicrobianos comumente usados para profilaxia cirúrgica (continuação)

Antimicrobiano	Dose recomendada		Intervalo de dosagem recomendado (a partir do início da dose pré-operatória), h ^c
	Adultos ^a	Pediatricos ^b	
Eritromicina base	1 g	20 mg/kg	NA
Metronidazol	1 g	15 mg/kg	NA
Neomicina	1 g	15 mg/kg	NA
			sob condições gastrointestinais normais)

^aAs doses em adultos foram obtidas de estudos citados em cada seção. Quando as doses diferiam entre os estudos, os especialistas usaram a dose mais frequentemente citada.

^bA dose pediátrica máxima não deve exceder a dose usual para adultos.

^cPara antimicrobianos com uma meia-vida curta (p. ex., cefazolina, cefoxitina) usados antes de procedimentos de longa duração, a nova dosagem na sala de cirurgia é recomendada em intervalos de aproximadamente duas vezes a meia-vida do agente farmacológico em pacientes com função renal normal. Os intervalos recomendados de redosagem marcados como "não aplicáveis" (NA) se baseiam em casos de duração habitual; para procedimentos muito longos, a redosagem pode ser necessária.

^dEmbora a bula aprovada pelo FDA indique 1 g, os especialistas recomendam 2 g para pacientes obesos.

^eQuando usado como dose única em combinação com metronidazol para procedimentos colorretais.

^fEmbora as uroquinolonas tenham sido associadas com um risco aumentado de tendinite/ruptura de tendão em todas as idades, o uso desses agentes farmacológicos como dose profilática única geralmente é seguro.

^gEm geral, a gentamicina para a profilaxia antibiótica cirúrgica deve ser limitada a uma única dose administrada no pré-operatório. A dosagem baseada-se no peso corporal real do paciente. Se o peso real do paciente situa-se mais de 20% acima do peso corporal ideal (PCI), o peso de dosagem pode ser determinado como a seguir: DW = PCI + 0,4 (peso atual - PCI).

De Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al: American Society of Health-System Pharmacists: Infectious Diseases Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(3):195-283. <http://www.ashp.org/surgical-guidelines>. Accessed February 24, 2014.

TABELA 41-3**Toxicidade direta do fármaco associada com a administração de antimicrobianos**

Toxicidade	Antimicrobiano
Reações alérgicas	Todos os antimicrobianos, porém mais frequentes com derivados β -lactâmicos
Nefrotoxicidade	Aminoglicosídeos Polimixinas Anfotericina B
Neutropenia	Penicilinas Cefalosporinas Vancomicina
Inibição da agregação plaquetária	Penicilinas (em altas doses)
TP prolongado	Cefalosporinas
Supressão da medula óssea (anemia aplástica, pancitopenia)	Cloranfenicol Flucitosina Linezolida (reversível)
Anemia hemolítica	Cloranfenicol Sulfonamidas Nitrofurantoína Primaquina
Agranulocitose	Macrolídeos Trimetoprima-sulfametoxazol
Leucopenia e trombocitopenia (deficiência de folato)	Trimetoprima
Anemia normocítica normocrômica	Anfotericina B
Ototoxicidade	Aminoglicosídeos Vancomicina (neurotoxicidade auditiva) Minociclina (toxicidade vestibular)
Convulsões	Penicilinas e outros β -lactâmicos (altas doses, pacientes com azotemia, história de epilepsia) Metronidazol
Bloqueio neuromuscular	Aminoglicosídeos
Neuropatia periférica	Nitrofurantoína (insuficiência renal) Isoniazida (evitável com piridoxina) Metronidazol
Hipertensão intracraniana benigna	Tetraciclina

(continua)

TABELA 41-3**Toxicidade direta do fármaco associada com a administração de antimicrobianos (*continuação*)**

Toxicidade	Antimicrobiano
Neurite óptica	Etambutol
Hepatotoxicidade	Isoniazida Rifampicina Tetraciclina (em altas doses) Antimicrobianos β -lactâmicos (em altas doses) Nitrofurantoína Eritromicina Sulfonamidas
Aumento das concentrações plasmáticas de bilirrubina	Quinopristina-dalfopristina Eritromicina
Irritação gastrointestinal	Tetraciclina
Prolongamento do intervalo QTc	Eritromicina Fluoroquinolonas
Efeitos simpaticomiméticos exagerados em pacientes que recebem IMAOs	Linezolida
Hipercalcemia	Trimetoprima-sulfametoxazol
Tendinite	Fluoroquinolonas
Artralgias e mialgias	Quinopristina-dalfopristina
Fotossensibilidade	Sulfonamidas Tetraciclina Fluoroquinolonas
Teratogenicidade	Tetraciclina Metronidazol Rifampicina Trimetoprima Fluoroquinolonas

TP, tempo de protrombina; HUC, hipertensão intracraniana; IMAOs, inibidores da monoaminoxidase.

priados para o tratamento de uma infecção em andamento. Infecções decorrentes de lesões obstrutivas, como uma pneumonia decorrente de um brônquio obliterado, não responderão aos antimicrobianos até que a obstrução seja resolvida.

A. Infecções nosocomiais

1. Aproximadamente 80% das infecções nosocomiais ocorrem em três locais (trato urinário, sistema respiratório e corrente sanguínea). A incidência de infecções nosocomiais está for-

temente associada ao uso de dispositivos, como ventiladores, cateteres de acesso vascular e cateteres urinários. Os cateteres de acesso vascular são a causa mais comum de bacteriemia ou fungemia em pacientes hospitalizados.

2. Os micro-organismos infectantes acessam os cateteres mais comumente a partir da ponta ou lúmen colonizados e refletem a flora cutânea (*S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis*). O tratamento inicial da suspeita de infecção do cateter intravascular geralmente inclui a vancomicina em decorrência da alta incidência de *S. aureus* e *S. epidermidis* metilicina-resistente no ambiente nosocomial.

IV. Grupos especiais de pacientes

A. **Parturientes** (Tabela 41-4). A maioria dos antimicrobianos cruza a placenta e entra no leite materno. O fígado fetal imaturo não tem as enzimas necessárias para metabolizar certos fármacos, de modo que a farmacocinética e as toxicidades fetais muitas vezes são diferentes daquelas observadas em crianças mais velhas e em adultos. A teratogenicidade é uma preocupação quando qualquer fármaco é administrado durante a fase inicial da gestação.

B. **Pacientes idosos**

1. As alterações fisiológicas que ocorrem com o aumento da idade podem alterar a absorção oral, o metabolismo de distribuição e a excreção de antimicrobianos.
2. As penicilinas e as cefalosporinas, devido ao seu amplo índice terapêutico, tornam desnecessárias alterações significativas nos horários de administração em pacientes idosos com concentrações sorológicas de creatinina (Cr) normais.
3. A administração de aminoglicosídeos e vancomicina para pacientes idosos requer ajustes nas dosagens.

C. **Pacientes infectados pelo HIV**. Existem preocupações sobre o risco aumentado de infecção pós-operatória em pacientes infectados pelo HIV com base em seu risco aumentado para infecção oportunista na presença de contagens reduzidas de células T4 (a meta é o controle pré-operatório com um regime antirretroviral com contagens de células T4 preservadas).

V. Fármacos antibacterianos comumente usados no período perioperatório

A. **Penicilinas**. A ação bactericida das penicilinas se reflete na capacidade desses antimicrobianos de interferir na síntese do peptídeo-glicano, que é um componente essencial das paredes celulares de bactérias suscetíveis. As membranas celulares de bactérias gram-negativas geralmente são resistentes a penicilinas, porque evitam o acesso a locais nos quais ocorre a síntese de peptídeoglicano.

TABELA 41-4			
Antimicrobianos na gestação			
Fármaco	Toxicidade materna	Toxicidade fetal	Excretado no colostro
<i>Considerados seguros</i>			
Penicilinas	Reações alérgicas	Desconhecida	Traços
Cefalosporinas	Reações alérgicas	Desconhecida	Traços
Eritromicina base	Reações alérgicas Irritação gastrointestinal	Desconhecida	Sim
<i>Usados com cautela</i>			
Aminoglicosídeos	Ototoxicidade Nefrotoxicidade	Ototoxicidade	Sim
Clindamicina	Reações alérgicas Colite	Desconhecida	Traços
Etambutol	Neurite óptica	Desconhecida	Desconhecido
Isoniazida	Reações alérgicas Hepatotoxicidade	Neuropatia Convulsões	Sim
Rifampicina	Reações alérgicas Hepatotoxicidade	Desconhecida	Sim
Sulfonamidas	Reações alérgicas	<i>Kernicterus</i> (a termo) Hemólise (deficiência de G6PD)	Sim

(continua)

TABELA 41-4

Antimicrobianos na gestação (*continuação*)

Fármaco	Toxicidade materna	Toxicidade fetal	Excretado no colostro
<i>Evitar</i>			
Metronidazol	Reações alérgicas Intolerância ao álcool Neuropatia periférica	Desconhecida (é teratogênica em animais)	Sim
<i>Contraindicados</i>			
Cloranfenicol	Depressão da medula óssea	Síndrome de Gray	Sim
Estolato de eritromicina	Hepatotoxicidade	Desconhecida	Sim
Ácido nalidíxico	Irritação gastrointestinal	Aumento da PIC	Desconhecido
Fluoroquinolonas	Irritação gastrointestinal	Artropatia (animais)	Desconhecido
Nitrofurantoina	Reações alérgicas Neuropatia periférica Irritação gastrointestinal	Hemólise (deficiência de G6PD)	Traços
Tetraciclina	Hepatotoxicidade Nefrotoxicidade	Descoloração e displasia dos dentes Distúrbio do crescimento ósseo	Sim
Trimetoprima	Reações alérgicas	Teratogenicidade	Sim

G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase; PIC, pressão intracraniana.

1. Indicações clínicas

- a. A penicilina é o fármaco de escolha para o tratamento de infecções pneumocócicas, estreptocócicas e meningocócicas. Ela é também o fármaco de escolha para o tratamento de todas as formas de actinomicose e infecções por clostrídio, que causam gangrena gasosa.
- b. A administração profilática de penicilina é altamente eficaz contra infecções estreptocócicas, e isso explica seu valor para pacientes com febre reumática.
- c. A bacteriemia transitória ocorre na maioria dos pacientes submetidos a extrações dentárias, enfatizando a importância da penicilina profilática em pacientes com doença cardíaca congênita ou adquirida, ou implantes tissulares submetidos a procedimentos dentários.
- d. A administração intratecal de penicilinas não é recomendada, porque este tipo de fármaco é convulsivante quando administrados por esta via.

2. **Excreção.** A excreção renal da penicilina é rápida (60 a 90% de uma dose intramuscular [IM] são excretados na primeira hora), de forma que a concentração plasmática cai para 50% do seu valor de pico em 1 hora após a injeção.

3. Duração da ação

- a. Os métodos para prolongar a duração da ação da penicilina incluem a administração simultânea da probenecida, que bloqueia a secreção tubular renal da penicilina.
- b. A penicilina procaína contém 120 mg de anestésico local para cada 300.000 unidades do antimicrobiano (a hipersensibilidade à procaína deve ser levada em consideração).

B. Penicilinas resistentes à penicilinase

1. O principal mecanismo de resistência às penicilinas é a produção bacteriana de enzimas β -lactamase que hidrolisam o anel β -lactâmico, tornando a molécula antimicrobiana inativa (meticilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina e dicloxacilina não são suscetíveis à hidrólise pelas penicilinases estafilocócicas).
2. A penetração da nafcilina no sistema nervoso central (SNC) é suficiente para o tratamento da meningite estafilocócica.

C. **Penicilinas de amplo espectro suscetíveis à penicilinase (penicilinas de segunda geração).** As penicilinas de amplo espectro têm uma gama de atividade mais ampla do que as demais penicilinas e são bactericidas contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Elas são inativadas pela penicilinase produzida por certas bactérias gram-negativas e gram-positivas. Portanto, esses fármacos não são eficazes contra a maioria das infecções estafilocócicas.

1. **A ampicilina** (α -aminobenzilpenicilina) tem uma variação mais ampla da atividade do que a penicilina G. O seu espectro abrange não apenas pneumococos, meningococos, gonococos e vários estreptococos, mas também bacilos gram-negativos, como o *Haemophilus influenzae* e a *Escherichia coli*.
 - a. Aproximadamente 50% de uma dose via oral (VO) de ampicilina são excretados inalterados pelos rins nas primeiras 6 horas, enfatizando que a função renal influencia muito a duração da ação desse antimicrobiano.
 - b. Entre as penicilinas, a ampicilina está associada com a maior incidência de uma erupção cutânea (9%), que aparece normalmente 7 a 10 dias após o início do tratamento (frequentemente decorrente de impurezas proteicas no preparado comercial do fármaco, não representando reações alérgicas verdadeiras).
 2. **Amoxicilina.** Seu espectro de atividade é idêntico ao da ampicilina, mas ela é mais eficientemente absorvida do TGI do que a ampicilina, e concentrações eficazes estão presentes na circulação pelo dobro do tempo.
- D. **Carboxipenicilinas de amplo espectro (penicilinas de terceira geração)**
1. **Carbenicilina**
 - a. A principal vantagem da carbenicilina é sua eficácia no tratamento de infecções causadas pela *Pseudomonas aeruginosa* e certas cepas de *Proteus* que são resistentes à ampicilina.
 - b. Esse antimicrobiano é suscetível à penicilinase e, portanto, é ineficaz contra a maioria das cepas de *S. aureus*. A carbenicilina não é absorvida do TGI; portanto, deve ser administrado por via parenteral.
 - c. Aproximadamente 85% do fármaco inalterado é recuperado na urina durante 9 horas. A probenecida, por meio do retardo da excreção renal desse fármaco, aumenta a concentração plasmática da carbenicilina em aproximadamente 50%.
 - d. A quantidade de sódio administrada com uma grande dose de carbenicilina (30 a 40 g) é considerável, porque mais de 10% da carbenicilina é sódio (cerca de 5 mEq/g). A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) pode se desenvolver em pacientes suscetíveis em resposta a essa quantidade de sódio produzida pelo fármaco.
 - e. Hipocalemia e alcalose metabólica podem ocorrer em decorrência da excreção obrigatória de potássio com a grande quantidade de carbenicilina não reabsorvível.

- f. A carbenicilina interfere com a agregação plaquetária, levando ao prolongamento do tempo de sangramento, mas o número de plaquetas permanece normal.
 - E. **As acilaminopenicilinas de amplo espectro (penicilinas de quarta geração)** apresentam o mais amplo espectro de atividade de todas as penicilinas. Tal como as carboxipenicilinas, as acilaminopenicilinas são derivadas da ampicilina. Esses fármacos são ineficazes contra cepas de *S. aureus* produtoras de penicilinase.
 - F. **Combinações de penicilina inibidoras da β -lactamase.** O ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam são compostos β -lactâmicos que se ligam irreversivelmente às enzimas β -lactamases produzidas por muitas bactérias, inativando, assim, essas enzimas e tornando os organismos sensíveis a penicilinas suscetíveis a β -lactamase.
- VI. As cefalosporinas, tal como as penicilinas, são antimicrobianos bactericidas que inibem a síntese da parede celular bacteriana e têm uma toxicidade intrínseca baixa. As bactérias podem produzir cefalosporinases (β -lactamases) que interrompem a estrutura β -lactâmica das cefalosporinas, inibindo, assim, sua atividade antimicrobiana. Tal como as penicilinas mais recentes, as novas cefalosporinas têm um espectro extraordinariamente amplo de ação antimicrobiana. A nefrotoxicidade decorrente das cefalosporinas, com a exceção da cefaloridina, é menos frequente do que após a administração de aminoglicosídeos ou polimixinas. A incidência de reações alérgicas em pacientes tratados com cefalosporinas varia de 1 a 10%. A maioria das reações cutâneas alérgicas consiste em manifestações cutâneas que ocorrem 24 horas após a exposição ao fármaco. Estima-se que a anafilaxia com risco para vida ocorre em 0,02% dos pacientes tratados. Como as cefalosporinas apresentam reatividade imunológica cruzada, pacientes alérgicos a uma cefalosporina são suscetíveis a apresentar alergias a outras cefalosporinas. A possibilidade de reatividade cruzada entre cefalosporinas e penicilinas parece pouco frequente; e as cefalosporinas frequentemente são selecionadas como antimicrobianos alternativos em pacientes com uma história de alergia à penicilina.**
- A. Cefalosporinas e alergia à penicilina**
- 1. A hipersensibilidade é a reação adversa mais comum a antimicrobianos β -lactâmicos. As reações alérgicas são observadas em 1 a 10% dos pacientes tratados com penicilinas, fazendo desses antimicrobianos os mais alergênicos de todos os fármacos.
 - a. Mais frequentemente, a resposta alérgica é uma reação retardada caracterizada por uma erupção máculo-papulosa e/ou febre.

- b. Menos frequente e mais grave é a hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos IgE. As manifestações da hipersensibilidade imediata podem incluir edema laríngeo (ou edema de glote), broncoespasmo e colapso cardiovascular.
 - c. As reações alérgicas podem ocorrer na ausência de exposição prévia conhecida a qualquer das penicilinas. Isso pode refletir uma exposição anterior não reconhecida à penicilina, presumivelmente por meio de alimentos ingeridos.
 - d. As reações alérgicas podem ocorrer com qualquer dose ou via de administração, embora reações anafiláticas graves sejam mais frequentemente associadas com a administração parenteral do que com a administração oral.
2. Alguns pacientes que apresentam reações cutâneas podem continuar recebendo a penicilina que causou o quadro ou podem receber a mesma penicilina no futuro sem apresentar uma resposta similar.
- B. **Reatividade cruzada.** A presença de um núcleo comum (anel β -lactâmico) na estrutura de todas as penicilinas significa que a alergia a uma penicilina aumenta a probabilidade de uma reação alérgica à outra penicilina (uma reação cruzada verdadeira é rara).
- C. **Classificação.** As cefalosporinas são classificadas em primeira, segunda e terceira geração em decorrência de seu espectro antimicrobiano. As cefalosporinas de primeira geração são baratas, apresentam baixa toxicidade e são tão ativas quando as cefalosporinas de segunda e terceira geração contra estafilococos e estreptococos não enterais (as cefalosporinas de primeira geração são comumente escolhidas para a profilaxia antimicrobiana em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular, ortopédica, biliar, pélvica e intra-abdominal). Todas as cefalosporinas podem penetrar nas articulações e cruzam a placenta rapidamente.
1. **Cefalosporinas de primeira geração**
- a. A cefalotina é o protótipo das cefalosporinas de primeira geração (excretadas amplamente inalteradas pelos rins, enfatizando a necessidade de redução da dose na presença de uma disfunção renal). A absorção oral é pobre, e a injeção IM é dolorosa, sendo a via de administração mais comum a intravenosa (IV). Embora a cefalotina esteja presente em muitos tecidos e fluidos, ela não entra no líquido cerebrospinal (LCS) em quantidades significativas e não é recomendada para o tratamento da meningite.
 - b. A cefazolina tem essencialmente o mesmo espectro antimicrobiano da cefalotina, mas tem a vantagem de atingir níveis sanguíneos mais elevados, presumivelmente em decorrência de uma eliminação renal mais lenta (é tida como

o fármaco de escolha para a profilaxia antimicrobiana em muitas cirurgias). Esse fármaco é bem tolerado após injeção IM ou IV.

2. Cefalosporinas de segunda geração

- a. A cefoxitina e o cefamandol são exemplos de cefalosporinas de segunda geração com maior atividade contra bactérias gram-negativas.
- b. A cefoxitina é resistente a cefalosporinases produzidas por bactérias gram-negativas.
- c. O cefamandol é farmacologicamente similar à cefoxitina, mas sua cadeia lateral metiltiotetrazol tem o risco de sangramento e reações similares ao disulfiram com o uso corrente de álcool.
- d. Ambos os fármacos são predominantemente excretados inalterados pelos rins.

3. Cefalosporinas de terceira geração

- a. As cefalosporinas de terceira geração apresentam uma capacidade maior para resistir à hidrólise pelas β -lactamases de muitos bacilos gram-negativos.
- b. Diferente das cefalosporinas mais antigas, as cefalosporinas de terceira geração atingem níveis terapêuticos no LCS e podem ser usadas para o tratamento da meningite.
- c. A cefotaxima foi a primeira cefalosporina e tem sido eficaz em uma ampla gama de infecções, incluindo meningites causadas por bacilos gram-negativos diferentes das *Pseudomonas*.
- d. A ceftriaxona apresenta a meia-vida de eliminação mais longa do que as demais cefalosporinas de terceira geração e é altamente eficaz contra bacilos gram-negativos.
- e. O espectro de atividade da cefixima e a dose única diária a torna atraente para o tratamento de IVAS, mas existem alternativas menos caras.

VII. Outros antimicrobianos β -lactâmicos

A. Aztreonam

1. A atividade desse fármaco antimicrobiano é limitada por bactérias gram-negativas. O aztreonam não é absorvido no TGI, mas níveis sanguíneos terapêuticos são atingidos após a administração IM ou IV na maioria dos tecidos e líquidos corporais, incluindo o LCS.
2. A depuração ocorre principalmente por meio de filtração glomerular.
3. Como o aztreonam combina a atividade dos aminoglicosídeos com a baixa toxicidade dos antimicrobianos β -lactâmicos, ele

pode substituir os aminoglicosídeos no tratamento de muitas infecções gram-negativas.

VIII. Os aminoglicosídeos antimicrobianos são antibióticos pouco lipossolúveis (< 1% de um aminoglicosídeo administrado VO é absorvido) que são rapidamente bactericidas para bactérias aeróbias gram-negativas. Existe uma relação linear entre a concentração de Cr plasmática e a meia-vida de eliminação de aminoglicosídeos.

- A. **A estreptomomicina** raramente é escolhida devido ao rápido parecimento de organismos resistentes, à ocorrência frequente de lesão vestibular durante tratamento prolongado e à disponibilidade de antimicrobianos menos tóxicos.
- B. **A gentamicina** é ativa contra *P. aeruginosa*, bem como contra bacilos gram-negativos (ela penetra nos líquidos pleurais, ascíticos e sinoviais na presença de inflamação). A monitorização de concentrações plasmáticas da gentamicina é a melhor abordagem para o reconhecimento de níveis potencialmente tóxicos (> 9 µg/mL).
- C. **A amicacina** é um derivado semissintético da canamicina que apresenta a vantagem de não estar associado com o desenvolvimento de resistência. O principal uso da amicacina é o tratamento de infecções causadas por bacilos resistentes à gentamicina ou tobramicina. A incidência de nefrotoxicidade e ototoxicidade é similar àquela produzida pela gentamicina.
- D. **A neomicina** é comumente usada para a aplicação tópica no tratamento de infecções cutâneas (como após queimaduras), corneana e nas membranas mucosas. Reações alérgicas ocorrem em 6 a 8% dos pacientes tratados com neomicina tópica. A neomicina oral não é absorvida sistemicamente e, por isso, é administrada para reduzir a flora bacteriana intestinal antes de cirurgias gastrintestinais e como tratamento adjunto do coma hepático (reduzindo as concentrações sanguíneas de amônia).
- E. **Efeitos colaterais**
 - 1. **A ototoxicidade** reflete a destruição dose-dependente de células sensoriais ciliadas vestibulares ou cocleares e tem maior probabilidade de ocorrer com o tratamento crônico, especialmente em pacientes idosos, nos quais existe uma maior probabilidade de disfunção renal. A furosemda, o manitol e provavelmente outros diuréticos parecem acentuar os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos.
 - 2. **Nefrotoxicidade**
 - a. Os aminoglicosídeos podem produzir necrose tubular aguda (NTA), que inicialmente se manifesta como uma incapacidade de concentrar a urina e o aparecimento de pro-

teinúria e cilindros hemáticos (geralmente reversível se o fármaco for suspenso).

- b. A neomicina é o aminoglicosídeo mais nefrotóxico e, conseqüentemente, não é administrado por via parenteral.
3. **A fraqueza muscular esquelética** é mais provável em decorrência da capacidade de os aminoglicosídeos inibirem a liberação pré-juncional da acetilcolina e, ao mesmo tempo, reduzirem a sensibilidade pós-sináptica ao neurotransmissor (a administração IV de cálcio supera o efeito dos aminoglicosídeos na junção neuromuscular).
 - a. Pacientes com *miastenia gravis* são especialmente suscetíveis à fraqueza muscular esquelética quando tratados com um aminoglicosídeo.
 - b. A administração de uma dose única de um aminoglicosídeo dificilmente produzirá fraqueza muscular esquelética em um paciente sadio.

IX. Os macrolídeos são estáveis na presença de líquido gástrico ácido e, por isso, os antimicrobianos são bem absorvidos a partir do TGI.

- A. **A eritromicina** têm um espectro de atividade que inclui a maioria das bactérias gram-positivas. Em pacientes que não toleram penicilinas ou cefalosporinas, a eritromicina ou a clindamicina são uma alternativa eficaz para o tratamento da faringite estreptocócica, da bronquite e da pneumonia. Náusea grave e vômitos podem acompanhar a infusão de eritromicina.
 1. **Efeitos sobre o QTc.** A eritromicina VO prolonga a repolarização cardíaca e está associada com relatos de *torsade de pointes* (taquicardia ventricular [TV] polimórfica).
- B. **A azitromicina** lembra a eritromicina em relação a seu espectro antimicrobiano, mas sua meia-vida de eliminação extraordinariamente prolongada (68 horas) permite uma dosagem diária única durante 5 dias.

X. O espectro antimicrobiano da clindamicina assemelha-se ao da eritromicina em sua atividade antimicrobiana, mas é mais ativo contra muitos germes anaeróbios. Como a colite semimembranosa grave pode ser uma complicação do tratamento com clindamicina, esse fármaco deve ser usado exclusivamente para o tratamento de infecções que não podem ser adequadamente tratadas por antimicrobianos menos tóxicos.

A. Efeitos colaterais

1. A clindamicina produz efeitos pré-juncionais e pós-juncionais na junção neuromuscular, e esses efeitos não podem ser prontamente antagonizados com cálcio ou fármacos anticolinesterase.

2. Grandes doses de clindamicina podem induzir um bloqueio neuromuscular profundo e de longa duração na ausência de relaxantes musculares adespolarizantes após a recuperação completa dos efeitos da succinilcolina.

XI. A vancomicina é um antimicrobiano glicopeptídeo bactericida que prejudica a síntese da parede celular de bactérias gram-positivas. A via oral de administração é usada apenas para o tratamento da enterocolite estafilocócica e da enterocolite pseudomembranosa associada ao antimicrobiano (fracamente absorvido no TGI). A vancomicina é administrada por via IV para o tratamento de infecções estafilocócicas ou para a endocardite estreptocócica ou enterocócica em pacientes alérgicos a penicilinas ou cefalosporinas. A administração concomitante de um aminoglicosídeo frequentemente é necessária quando a vancomicina é empregada no tratamento da endocardite enterocócica. A vancomicina é o fármaco de escolha para o tratamento de infecções causadas pelo MRSA (endocardite com prótese cardíaca valvar). Quando a vancomicina é administrada por via IV, recomenda-se infundir a dose calculada (10 a 15 mg/kg) durante 60 minutos para reduzir a ocorrência da liberação de histamina induzida pelo fármaco e a hipotensão (iniciando a infusão 2 horas antes da cirurgia para a profilaxia) (Fig. 41-1). A infusão durante 60 minutos produz concentrações plasmáticas mantidas por até 12 horas. A vancomicina é excretada principalmente pelos rins, e 90% da dose são recuperados inalterados na urina.

A. Efeitos colaterais

1. A infusão rápida (< 30 minutos) da vancomicina tem sido associada com hipotensão profunda e até mesmo parada cardíaca. A hipotensão frequentemente é acompanhada de sinais de liberação de histamina caracterizada por eritemas facial e de tronco intensos (“síndrome do homem vermelho”). A “síndrome do homem vermelho” pode ocorrer mesmo com a infusão lenta de vancomicina e nem sempre está associada com hipotensão.
2. Os efeitos colaterais cardiovasculares refletem mais provavelmente a liberação não imunológica da histamina induzida pela vancomicina (a depressão miocárdica direta não parece ser importante para causar hipotensão).
3. A vancomicina também pode produzir reações alérgicas caracterizadas como anafilactoides e associadas com hipotensão, eritema e, ocasionalmente, broncoespasmo (as concentrações plasmáticas de triptase não estão aumentadas após as reações anafilactoides induzidas pela vancomicina, permitindo, assim, um método para distinguir entre reações anafiláticas e anafilactoides).

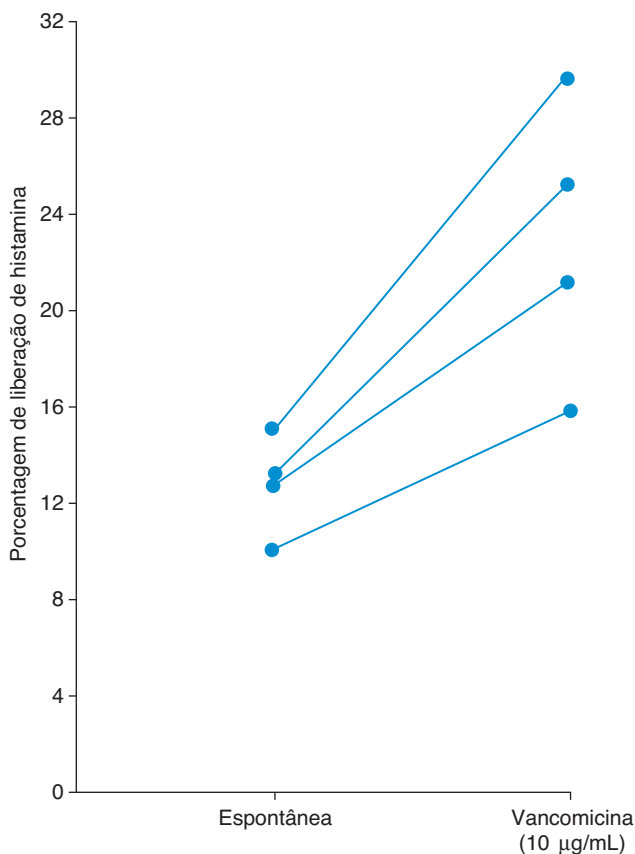


FIGURA 41-1 Liberação de histamina (%) a partir de mastócitos humanos dispersos após a administração de vancomicina. (De Levy JH, Kettlekamp N, Goertz P, et al. Histamine release by vancomycin. A mechanism for hypotension in man. *Anesthesiology*. 1987;67:122-125, com permissão.)

4. A hipoxemia arterial manifesta-se como um redução inesperada de saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO_2) que pode ocorrer em associação com a administração de vancomicina, refletindo talvez a vasodilatação pulmonar induzida pelo fármaco, levando a aumento da discrepância entre a ventilação e a perfusão (V/Q).

5. Antagonistas de receptores H_1 (difenidramina 1 mg/kg) e H_2 (cimetidina 4 mg/kg) administrados VO 1 hora antes da indução anestésica reduzem os efeitos colaterais relacionados à liberação de histamina decorrentes da infusão rápida de vancomicina (1 g durante 10 minutos). Em cenários anestésicos ambulatoriais, o tempo disponível para a administração da vancomicina antes da incisão cirúrgica, ou antes que o torniquete seja inflado, é muito limitado, podendo resultar em níveis antibióticos sanguíneos e tissulares inadequados quando a vancomicina não pode ser administrada mais rapidamente do que 10 a 15 mg/kg durante 60 minutos.
6. A ototoxicidade é provável na presença de concentrações plasmáticas persistentemente altas ($> 30 \mu\text{g/mL}$). A ototoxicidade e a nefrotoxicidade merecem uma atenção particular quando a vancomicina é administrada com um aminoglicosídeo.
7. A administração de vancomicina a um paciente em recuperação de um bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina resultou em um retorno do bloqueio neuromuscular.

XII. As bacitracinas são um grupo de antibióticos polipeptídeos eficazes contra um grande número de bactérias gram-positivas. O uso desses antimicrobianos é limitado à aplicação tópica em pomadas oftalmológicas e dermatológicas.

XIII. O metronidazol é bactericida para a maioria dos bacilos gram-negativos e espécies de *Clostridium*. Esses antimicrobianos têm sido úteis no tratamento de um grande número de infecções do SNC, infecções ósseas e articulares, sepsse abdominal e pélvica e endocardite. O metronidazol é um componente útil dos regimes profiláticos pré-operatórios para cirurgia colorretal eletiva. Os efeitos colaterais do metronidazol incluem boca seca (gosto metálico) e náusea. A ingestão concorrente de álcool pode causar uma reação similar àquela produzida quando pacientes que tomam disulfiram ingerem álcool.

XIV. As fluoroquinolonas são antibióticos de amplo espectro com atividade bactericida contra a maioria dos bacilos entéricos gram-negativos. A dose de fluoroquinolonas deve ser reduzida na presença de disfunção renal. As fluoroquinolonas comprovaram ser clinicamente úteis no tratamento de infecções geniturinárias e gastrintestinais. As fluoroquinolonas estão associadas com um risco aumentado de tendinite e ruptura de tendão.

- A. A **ciprofloxacina** é altamente eficaz no tratamento de infecções do trato urinário e genital, incluindo prostatite e infecções gastrintestinais.

- B. **A moxifloxacina** tem atuação prolongada para o tratamento de sinusite bacteriana aguda, exacerbação aguda da bronquite crônica, pneumonia comunitária, infecções cutâneas e infecções intra-abdominais complicadas. Em decorrência de seus graves efeitos adversos, incluindo neuropatia periférica, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), tendinite, insuficiência hepática aguda, prolongamento de QTc, necrólise epidérmica tóxica, reações psicóticas e síndrome de Stevens-Johnson, seu uso é recomendado apenas quando opções menos tóxicas não estão disponíveis.

XV. Profilaxia antisséptica e desinfetante para procedimentos cirúrgicos.
A descontaminação da pele com preparados antissépticos reduz a carga de flora cutânea (as diretrizes do Centers for Disease Control and Prevention [CDC] recomendam banho de chuveiro ou banheira com uma solução antisséptica antes da cirurgia). Os principais tipos de desinfetantes são álcoois, clorhexidina e preparados contendo iodo, os quais podem ser usados isoladamente ou em combinação.

XVI. Antissépticos tópicos

- A. **Os álcoois** são aplicados topicamente para reduzir a flora bacteriana local (secagem rápida e antisepsia) antes da introdução de agulhas na pele. Aplicado na pele, o álcool etílico a 70% mata aproximadamente 90% das bactérias cutâneas dentro de 2 minutos. O álcool isopropílico tem uma atividade bactericida um pouco maior do que o álcool etílico.
1. **Riscos de incêndio.** Soluções cirúrgicas à base de álcool podem criar um risco de incêndio (deflagração de fagulha), especialmente quando a solução se acumula (p. ex., no umbigo) ou quando o paciente é coberto antes que a solução esteja totalmente seca, resultando em vapores de álcool aprisionados e canalizados ao local cirúrgico onde esteja sendo usada uma fonte de calor.
- B. **A clorhexidina** interrompe as membranas celulares das células bacterianas e é eficaz contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Ela permanece na pele para fornecer uma proteção antibacteriana continuada. Como solução para lavagem de mãos ou escovação cirúrgica, a clorhexidina a 2% causa uma redução inicial maior do número de bactérias cutâneas normais do que a iodopovidona ou o hexaclorofeno.
- C. **O iodo** é um antisséptico de ação rápida que, na ausência de material orgânico, mata bactérias, vírus e esporos (a tintura de iodo a 1% matará 90% das bactérias em 90 segundos, e a solução a 5% atinge esse resultado em 60 segundos). O uso mais importante do iodo é

a desinfecção da pele (sendo mais bem usado na forma de uma tintura de iodo, porque o álcool como veículo facilita a disseminação e penetração cutânea).

- D. **Os iodóforos** são um complexo solto de iodo elementar com um veículo orgânico que não aumenta apenas a solubilidade do iodo, mas também fornece um reservatório para a liberação continuada (o iodóforo mais usado é a iodopovidona).

1. **Usos cínicos**

- a. Os iodóforos têm um amplo espectro antimicrobiano e são amplamente usados para lavagens de mãos, incluindo a escovação cirúrgica das mãos, a preparação da pele antes da cirurgia ou punção com agulha e o tratamento de pequenos cortes, abrasões e queimaduras.
- b. Uma escovação clínica padrão com soluções do iodopovidona a 10% (Betadine) reduzirá a população bacteriana cutânea em mais de 90%, com um retorno ao normal em aproximadamente 6 a 8 horas. Um desinfetante contendo um iodóforo e álcool isopropílico (DuraPrep) é mais eficaz do que a iodopovidona na redução do número de culturas cutâneas positivas.

2. **Toxicidade corneana**

- a. Queimaduras químicas da córnea podem seguir a exposição (salpicos acidentais) a diversas soluções desinfetantes (clorhexidina, hexaclorofeno, iodo, álcool, detergentes contendo soluções à base de iodo).
- b. A solução de iodopovidona sem detergentes parece ser menos tóxica para a córnea.

XVII. Preferência de clorhexidina ou iodo para a desinfecção cutânea

- A. Cateteres vasculares centrais são locais comuns da infecção hospitalar adquirida.
- B. Um iodóforo em uma solução de álcool isopropílico é superior à iodopovidona na redução do número de culturas cutâneas positivas imediatamente após a desinfecção, bem como no recrescimento bacteriano e na colonização de cateteres epidurais (potencial neurotoxicidade da clorhexidina inadvertidamente introduzida no espaço neuroaxial).

XVIII. Compostos de amônio quaternário são bactericidas *in vitro* para muitas bactérias gram-positivas e gram-negativas. Muitos fungos e vírus também são suscetíveis. O *Mycobacterium tuberculosis*, no entanto, é relativamente resistente.

- A. O álcool aumenta a atividade germicida dos compostos de amônio quaternários, de modo que as tinturas são mais eficazes do que as soluções aquosas.

- B. O benzalcônio e o cetilpiridínio (bochechos) são exemplos de compostos de amônio quaternários. Esses compostos podem ser usados no pré-operatório para diminuir o número de micro-organismos na pele intacta. Existe um início de ação rápido, mas a disponibilidade de soluções mais eficazes reduziu a frequência de seu uso.
- C. Compostos de amônio quaternários foram amplamente usados para a esterilização de instrumentos (endoscópios e outros instrumentos feitos de polietileno ou polipropileno absorvem compostos de amônio quaternários, o que pode diminuir a concentração do ingrediente ativo a uma concentração mais baixa do que a bactericida).

XIX. O hexaclorofeno (pHisohex) é um bisfenol policlorinado que tem uma atividade bacteriostática contra micro-organismos gram-positivos, mas não contra gram-negativos.

- A. Imediatamente após escovar as mãos com hexaclorofeno, a população bacteriana cutânea pode diminuir em apenas 30 a 50% em comparação com os 90% atingidos com o emprego de um iodóforo. Após 60 minutos, a população bacteriana que sobrevive a uma escovação com hexaclorofeno diminuirá para cerca de 4%, ao passo que, com a escovação com um iodóforo, a população bacteriana estará recuperada em cerca de 16% do normal.
- B. Como a maioria das bactérias potencialmente patogênicas sobre a pele é gram-positiva, o hexaclorofeno a 3% é comumente usado para diminuir a disseminação de contaminantes a partir das mãos de cuidadores.
- C. O hexaclorofeno pode ser absorvido através da pele intacta em quantidades suficientes para produzir efeitos neurotóxicos, incluindo irritabilidade cerebral.

XX. Métodos para esterilização de instrumentos

- A. O formaldeído é um desinfetante volátil de amplo espectro que mata fungos, bactérias e vírus através da precipitação de proteínas (usado para desinfetar instrumentos cirúrgicos). O formaldeído pode ser tóxico, alergênico e é reconhecidamente carcinogênico.
- B. O glutaraldeído é superior ao formaldeído como desinfetante, porque é rapidamente eficaz contra todos os micro-organismos, incluindo os vírus e os esporos, e também apresenta atividade tuberculicida.
 - 1. O glutaraldeído é menos volátil do que o formaldeído e, portanto, causa menos odor e fumaça irritante.
 - 2. Como uma solução esterilizante para endoscópios, o glutaraldeído é superior a iodóforos e hexaclorofeno.

XXI. A pasteurização (desinfecção com água quente) é um processo que destrói micro-organismos em um meio líquido através da aplicação

de calor (as temperaturas da água variam de 55 a 75 °C), destruindo todas as bactérias vegetativas importantes na doença humana, bem como muitos fungos e vírus.

- A. A pasteurização mata as bactérias por meio da coagulação de proteínas celulares, e a água atua como um meio muito eficaz para transferir o calor necessário para destruir os organismos.
- B. Os equipamentos (circuitos para terapia respiratória, circuitos respiratórios anestésicos) devem ser imersos em água a 68°C durante pelo menos 30 minutos.

XXII. O nitrato de prata é usado como cáustico, antisséptico e adstringente. As soluções de nitrato de prata são fortemente bactericidas, especialmente para gonococos, o que justifica seu uso frequente como profilaxia para a oftalmia neonatal.

- A. A sulfadiazina de prata ou nitrato de prata é usada no tratamento de queimaduras. Pode ocorrer hipocloremia refletindo a combinação de íons prata com cloreto. Também pode ocorrer hiponatremia, porque os íons sódio são atraídos pelos íons cloro dentro do exsudato. O nitrato absorvido pode causar metemoglobinemia.

XXIII. O óxido de etileno é um gás rapidamente difusível que não é corrosivo, sendo antimicrobiano para todos os organismos à temperatura ambiente. Esse material gasoso alquilante é amplamente usado como uma alternativa à esterilização por calor. Câmaras especiais de esterilização são necessárias, porque o gás deve permanecer em contato com os objetos durante várias horas. O arejamento adequado dos materiais esterilizados, como tubos traqueais, é essencial para assegurar a remoção do etileno residual.

Fármacos quimioterápicos

I. Introdução

- A. A efetividade da quimioterapia requer que ocorra a destruição completa de todas as células cancerosas (morte total de células), porque uma única célula sobrevivente com a capacidade de se dividir pode dar origem à progênie suficiente para finalmente matar o hospedeiro.
- B. O emprego de vários fármacos quimioterápicos (também denominados *fármacos antineoplásicos*) simultaneamente ou em uma sequência planejada é feito comumente para erradicar até mesmo pequenas populações de células tumorais residuais que tenham sobrevivido ao tratamento com um agente farmacológico único ou prévio.
 - 1. Na prática, os regimes quimioterápicos combinados normalmente usam as maiores doses toleradas de cada fármaco quimioterápico; fármacos que agem por meio de mecanismos diferentes e que não compartilham efeitos tóxicos similares são combinados.
 - 2. O emprego de uma combinação de agentes farmacológicos com mecanismos diferentes também reduz a chance de aparecimento de populações de células tumorais resistentes ao fármaco (Fig. 42-1).
- C. É previsível que as manifestações clínicas de toxicidade causadas por fármacos quimioterápicos incluam frequentemente mielossupressão (leucopenia, trombocitopenia ou anemia), náusea, vômito, diarreia, ulceração de mucosas, dermatite e alopecia, já que estas representam a atividade normal de células de divisão rápida. A mielossupressão é o fator limitante da dose para muitos fármacos quimioterápicos, sendo a toxicidade mais comum que leva à suspensão temporária ou permanente do tratamento (geralmente reversível com a suspensão do agente quimioterápico).

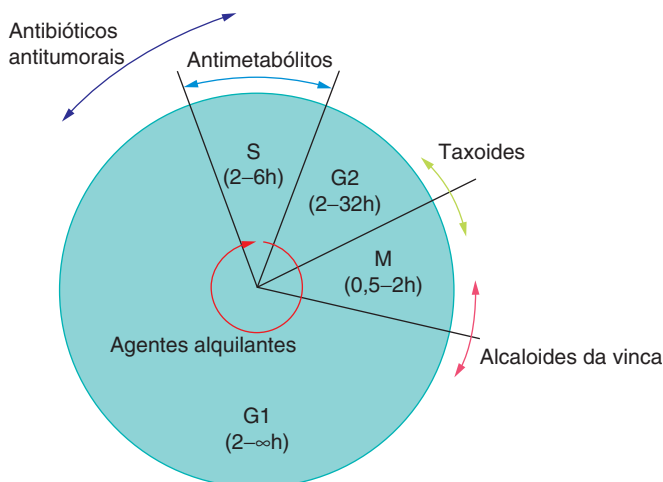


FIGURA 42-1 A especificidade no ciclo celular dos agentes quimioterápicos. O ciclo celular se divide em várias fases: G1 (*gap 1*, as células aumentam de tamanho e se preparam para a síntese de DNA); S (síntese, ocorre a replicação do DNA); G2 (*gap 2*, as células continuam a crescer e se preparam para a mitose) e M (mitose, o crescimento celular cessa e ocorre a preparação para a divisão celular). Cada uma delas pode variar em extensão de acordo com o tipo celular e a taxa de crescimento da célula. A atividade de classes diferentes de determinados agentes quimioterápicos (antibióticos, antimetabólitos, taxoides, alcaloides da vinca) é ideal em diferentes fases do ciclo celular, ao passo que os agentes alquilantes são relativamente inespecíficos de fase. (De Caley A, Jones R. The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery [Oxford]*. 2012;30:186-190, com permissão.)

II. Resistência ao fármaco. A resistência a fármacos quimioterápicos ocorre frequentemente e tem muitas causas (alguns agentes quimioterápicos levam à indução de enzimas metabolizadoras do fármaco; muitos tumores sólidos crescem tão rapidamente que porções do tumor são pouco vascularizadas, impedindo que concentrações terapêuticas alcancem muitas células-alvo e mutações no domínio de ligação do fármaco à enzima-alvo).

III. Classificação (Tabela 42-1)

- A. O conhecimento dos efeitos adversos do fármaco e a avaliação apropriada de exames laboratoriais (hemoglobina [Hb], contagem de plaquetas, contagem de leucócitos, coagulograma, gasometria

TABELA 42-1**Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados**

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Agentes alquilantes		
Mostardas nitrogenadas		
Mecloretamina	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin	Mielossupressão Mucosite Alopecia
Ciclofosfamida	Leucemia linfocítica aguda Leucemia linfocítica crônica Linfomas Mieloma Neuroblastoma Câncer de mama, de ovário, de cérvix e de testículo Câncer de pulmão Tumor de Wilms Sarcoma	Mielossupressão Mucosite Alopecia Cistite hemorrágica Pigmentação cutânea Convulsões Insuficiência renal Insuficiência cardíaca Secreção inapropriada de vasopressina (ADH)
Melfalan	Mieloma Câncer de mama	Mielossupressão
Clorambucil	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Macroglobulinemia	Mielossupressão Leucemias secundárias
Etileneimina		
Hexametilmelamina	Câncer de ovário	Mielossupressão
Tiotepa	Câncer de vesícula, câncer de mama e de ovário	
Alquil sulfonados		
Busulfan	Leucemia mieloide aguda Leucemia mieloide crônica	Mielossupressão Trombocitopenia

(continua)

TABELA 42-1**Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados (*continuação*)**

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Nitrosoureas		
Carmustina (BCNU)	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Astrocitoma Mieloma Melanoma	Mielossupressão Hepatite Fibrose pulmonar intersticial Insuficiência renal Rubor
Lomustina (CCNU)	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Astrocitoma Câncer pulmonar de pequenas células	
Semustina (metil CCNU)	Câncer de colo do intestino	Mielossupressão
Estreptozocina	Insulinoma Tumor carcinoide	Mielossupressão Hepatite Insuficiência renal
Triazenas		
Dacarbazina (DTIC)	Doença de Hodgkin Melanoma Sarcomas	Mielossupressão Síndrome semelhante à gripe
Temozolomida	Astrocitoma Melanoma	Toxicidade hepática Hiperglicemia Anemia Trombocitopenia Linfocitopenia
Fármacos alquilantes biorredutores		
Mitomicina C	Câncer de cabeça e pescoço, mama, pulmão, gástrico, colorretal e cervical	

(continua)

TABELA 42-1**Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados (continuação)**

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Compostos platinados		
Cisplatina	Câncer de cabeça e pescoço, tireoide, pulmão, ovário, endométrio, cervical e de testículo Neuroblastoma Sarcoma osteogênico	Mielossupressão Neuropatia periférica Reações alérgicas Toxicidade renal Anormalidades eletrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia)
Carboplatina	Os mesmos da cisplatina	Mielossupressão
Oxaliplatina	Câncer de colo de intestino	Mielossupressão Neuropatia periférica
Antimetabólitos		
Análogos do folato		
Metotrexato	Câncer de cabeça, pescoço, mama e pulmão Leucemia linfocítica aguda Linfoma não Hodgkin Sarcoma osteogênico	Mielossupressão Mucosite Pneumonite Fibrose hepática
Análogos da pirimidina		
Fluorouracil (5-FU)	Câncer de cabeça e pescoço, mama, gástrico, pancreático, vesical, ovariano, cervical e de próstata Hepatoma	Mielossupressão Mucosite Alopecia Pigmentação Dor torácica
Citarabina	Leucemia linfocítica aguda Leucemia mieloide aguda Linfoma não Hodgkin	Mielossupressão Mucosite Hepatite

(continua)

TABELA 42-1

Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados (continuação)

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Gencitabina	Câncer de mama, pulmão, pancreático e vesical	Mielossupressão Síndrome semelhante à gripe
Análogos da purina		
Mercaptopurina	Leucemia linfocítica aguda Leucemia mieloide aguda Leucemia mileoide crônica	Mielossupressão Anorexia Icterícia
Tioguanina	Os mesmos da mercaptopurina	Mielossupressão Anorexia
Fludarabina	Leucemia linfocítica crônica Linfoma não Hodgkin	Mielossupressão Neurite óptica Neuropatia periférica Convulsões Coma Depleção de células CD4
Pentostatina	Leucemia linfocítica crônica Linfoma cutâneo de célula T Leucemia de célula pilosa	Mielossupressão Depleção de células T Hepatite
Cladribina	Leucemia linfocítica crônica Linfoma cutâneo de célula T Leucemia de célula pilosa Macroglobulinemia de Waldenström	Mielossupressão Síndrome de lise tumoral Astenia

(continua)

TABELA 42-1**Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados (continuação)**

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Hidroxiureia	Leucemia mieloide crônica Policitemia vera Trombocitopenia Melanoma	Mielossupressão Alterações dermatológicas
Inibidores da topoisomerase		
Antraciclinas		
Doxorrubicina	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Leucemia linfocítica aguda Neuroblastoma Câncer de tireoide, mama, pulmão e câncer gástrico	Mielossupressão Cardiomiopatia Mucosite
Daunomicina	Leucemia mieloide aguda Leucemia linfocítica aguda	
Idarrubicina	Os mesmos da daunomicina	
Epirubicina	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Leucemia linfocítica aguda Câncer de mama, pulmão, câncer gástrico e vesical	Mielossupressão Cardiomiopatia Alopecia Flebite
Antracenedionas		
Mitoxantrona	Leucemia mieloide aguda Câncer de mama	Mielossupressão Mucosite

(continua)

TABELA 42-1**Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados (continuação)**

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Epipodofilotoxinas		
Etoposídeo	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Leucemia mieloide aguda Sarcoma de Kaposi Câncer de mama, pulmão e de testículo	Mielossupressão Hipotensão sistêmica Hepatite Mucosite
Teniposídeo	Leucemia linfocítica aguda (crianças) Leucemia mieloide aguda (crianças)	Mielossupressão Hipotensão sistêmica
Dactinomicina	Tumor de Wilms Rabdomiossarcoma Coriocarcinoma Sarcoma de Kaposi Sarcoma de Ewing Câncer de testículo	Mielossupressão Mucosite Quelite Glossite Alopecia Eritema cutâneo
Camptotecinas		
Rinotecano	Câncer de colo do intestino Câncer de ovário	Mielossupressão Alopecia
Topotecano	Câncer pulmonar Câncer de ovário	Os mesmos do irinotecano
Antibióticos antitumorais		
Antibióticos		
Bleomicina	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Câncer de cabeça e pescoço Câncer de testículo	Fibrose pulmonar intersticial Reações alérgicas Pigmentação cutânea

(continua)

TABELA 42-1**Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados (continuação)**

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Fármacos que se ligam à tubulina		
Alcaloides da vinca		
Vimblastina	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Câncer de mama Câncer de testículo	Mielossupressão Neuropatia periférica
Vincristina	Doença de Hodgkin Linfoma não Hodgkin Câncer pulmonar de pequenas células Neuroblastoma Tumor de Wilms Rabdomiossarcoma Leucemia linfocítica aguda	Mielossupressão Neuropatia periférica
Vinorelbina	Câncer de mama Câncer pulmonar	Mielossupressão neuropatia periférica
Taxanos		
Paclitaxel	Câncer de mama, pulmão, bexiga e ovário	Mielossupressão Neuropatia periférica Reações alérgicas Alopecia total
Docetaxel	Câncer de mama, pulmão, bexiga e ovário	Mielossupressão Neuropatia periférica Reações alérgicas Alopecia total Arritmias cardíacas Extravasamento capilar
Moduladores da transdução de sinal		
Antiestrogênicos		
Tamoxifeno	Câncer de mama	Trombose venosa Ganho de peso Amenorreia Hipercalcemia Câncer endometrial Ondas de calor

(continua)

TABELA 42-1**Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados (continuação)**

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Toremifene	Câncer de mama	Trombose venosa Ondas de calor
Raloxifeno	Câncer de mama	Trombose venosa Ondas de calor
Antiandrogênios		
Flutamida	Câncer de próstata	Ginecomastia Ondas de calor
Bicalutamida	Câncer de próstata	Ginecomastia Ondas de calor
Nilutamida	Câncer de próstata	Ginecomastia Ondas de calor Retardo da adaptação visual ao escuro
Anticorpos monoclonais		
Rituximabe	Leucemia linfocítica crônica Linfoma não Hodgkin	Calafrios relacionados à infusão, erupção cutânea e febre Mialgias não relacionadas à infusão, angioedema, espasmo brônquico, arritmias cardíacas Mielossupressão
Trastuzumabe	Câncer de mama	Febre e calafrios
Inibidores da aromatase		
Aminoglutetimida	Câncer de mama	Hipotensão ortostática Deficiência de glicocorticoide Erupção cutânea
Anastrozol	Câncer de mama	Astenia Cefaleia Ondas de calor
Letrozol	Câncer de mama	Cefaleia Azia

(continua)

TABELA 42-1**Fármacos quimioterápicos, usos terapêuticos e efeitos colaterais associados (continuação)**

Grupo e classe	Usos terapêuticos	Efeitos colaterais (outros que não náusea e vômito)
Fármacos liberadores de gonadotropina		
Leuprolida	Câncer de mama Câncer de próstata	Impotência Ondas de calor Dor no local de metástases ósseas (exacerbação tumoral)
Buserelina	Câncer de mama	Os mesmos da leuprolida
Progestina		
Acetato de megestrol	Câncer de mama Câncer de próstata Câncer endometrial	Ganho de peso

ADH, hormônio antidiurético; BCNU, bicloroetilnitrosourea; CCNU1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea; DTIC, dimetil triazeno imidazol carboxamida.

Adaptada de Rubin EH, Hait WN. Principles of cancer treatment. *Sci Am Med*. 2003;12(IV):1-17.

arterial [GA], glicose no sangue, eletrólitos plasmáticos, testes de função renal e hepática, eletrocardiograma [ECG] e radiografia torácica) são úteis na avaliação pré-operatória de pacientes tratados com fármacos quimioterápicos específicos.

- B. A imunossupressão torna esses pacientes suscetíveis a infecções iatrogênicas; portanto, a assepsia e o uso de antibióticos profiláticos apropriados são fundamentais.
- C. Uma história de vômitos ou diarreia grave pode estar associada a distúrbios eletrolíticos e redução do volume de líquido intravascular.
- D. A existência de mucosite torna questionável a colocação de dispositivos faríngeos para a via aérea, as máscaras laríngeas e os cateteres esofágicos.
- E. Teoricamente, os efeitos da succinilcolina podem ser prolongados se a atividade da colinesterase plasmática estiver reduzida por fármacos quimioterápicos.

IV. Toxicidades

- A. Fármacos quimioterápicos normalmente atuam sobre proteínas e ácidos nucleicos que são comuns a células malignas e não ma-

lignas e, portanto, apresentam um índice terapêutico estreito (ver Tabela 42-1).

- B. Pacientes que têm uma história de náusea e vômito induzidos por quimioterapia não são necessariamente propensos à náusea e vômito pós-operatórios. O desenvolvimento de antagonistas da serotonina como antieméticos eficazes em combinação com regimes antieméticos facilitou a tolerância de fármacos quimioterápicos emetogênicos.

V. Agentes alquilantes (mostardas nitrogenadas, alquil-sulfonatos, nitrosourea e triazenais) formam ligações alquil covalentes com bases de ácido nucleico, resultando em ligações cruzadas intracadeia ou intercadeia de ácido desoxirribonucleico (DNA) que são tóxicas para as células em divisão.

A. Efeitos colaterais

1. A supressão da medula óssea é o fator dose-limitante mais importante no uso clínico de fármacos alquilantes, especialmente busulfan. A linfocitopenia geralmente está presente em 24 horas. Podem ocorrer graus variáveis de depressão na contagem de plaquetas e eritrócitos. A anemia hemolítica está presente, como previsto.
2. Todos os fármacos alquilantes são poderosos estimuladores do sistema nervoso central (SNC), manifestando-se mais frequentemente como náusea e vômito.
3. A pneumonite e a fibrose pulmonar são efeitos adversos potenciais de fármacos alquilantes.
4. A inibição da atividade da colinesterase plasmática pode estar presente por 2 a 3 semanas após a administração de regimes quimioterápicos que incluem um agente alquilante e podem levar à paralisia prolongada de músculo esquelético após a administração de succinilcolina.
5. A rápida destruição de células malignas induzida pelo fármaco pode produzir um aumento da degradação da purina e da pirimidina, levando à nefropatia induzida pelo ácido úrico (recomenda-se ingestão adequada de líquidos, alcalinização da urina e administração de alopurinol antes do tratamento com fármacos).

B. Mostardas nitrogenadas

1. **A mecloretamina** é uma mostarda nitrogenada de ação rápida administrada por via intravenosa (IV) para reduzir a irritação tissular local (é um poderoso formador de bolhas, e a equipe que manuseia o fármaco deve usar luvas).

TABELA 42-2**Efeitos colaterais da ciclofosfamida**

Reações de hipersensibilidade
Pneumonite fibrosante
Pericardite e derrame pericárdico (possível tamponamento cardíaco)
Náusea e vômito
Cistite hemorrágica (disúria e hematúria são indicações para suspensão do fármaco)
Secreção inadequada de arginina vasopressina (possível intoxicação hídrica)
Extravasamento não leva à tromboflebite

- a. **Usos clínicos.** A mecloretamina produz efeitos benéficos no tratamento da doença de Hodgkin e, menos previsivelmente, em outros linfomas.
 - b. **Efeitos colaterais.** Os principais efeitos colaterais da mecloretamina incluem náusea, vômito e mielossupressão (leucopenia e trombocitopenia constituem a principal limitação da quantidade do fármaco a ser administrada). Infecções virais latentes podem ser reveladas pelo tratamento com mecloretamina. A tromboflebite é uma complicação potencial, e o extravasamento do fármaco resulta em reações tissulares locais graves.
2. **A ciclofosfamida** é absorvida após a administração oral ou parenteral, sendo subsequentemente ativada no fígado em aldofosfamida para transporte aos tecidos-alvo. As células-alvo são capazes de converter a aldofosfamida em metabolitos altamente citotóxicos que alquilam o DNA.
 - a. **Usos clínicos.** A ciclofosfamida é usada no tratamento de uma ampla gama de cânceres (em combinação com o metotrexato e o fluorouracil como terapia adjuvante após a cirurgia de câncer de mama) e de doenças inflamatórias.
 - b. **Efeitos colaterais** (Tabela 42-2)
 3. **O melfalan** é um derivado fenilalanina da mostarda hidrogenada com uma gama de atividade semelhante a outros fármacos alquilantes. Não é um fármaco vesicante.
 - a. **Os efeitos colaterais** do melfalan são primariamente hematológicos e semelhantes aos dos demais fármacos alquilantes. Ele geralmente é necessário para manter um grau significativo de depressão da medula óssea (contagem de

leucócitos de 3.000 a 5.000 células/mm³) para obter efeitos terapêuticos ideais. A fibrose pulmonar é possível. Náusea e vômito não são efeitos colaterais comuns do melfalan. A alopecia não ocorre.

4. **O clorambucil** é o tratamento de escolha para a leucemia linfocítica crônica e a macroglobulinemia primária (Waldenström). Foi notado aumento significativo na incidência de leucemia e outros tumores com o uso desse fármaco para o tratamento da policitemia vera.
 - a. **Efeitos colaterais.** Os efeitos citotóxicos do clorambucil sobre a medula óssea, os órgãos linfoides e os tecidos epiteliais são similares aos observados com outros fármacos alquilantes. Sua ação mielossupressora em geral é moderada, sendo gradual e rapidamente reversível. A fibrose pulmonar é possível. Náusea e vômito são frequentes.

C. Alquil sulfonados

1. O busulfan produz remissões em até 90% dos pacientes com leucemia mieloide crônica. O fármaco não tem valia no tratamento da leucemia aguda.
 - a. **Efeitos colaterais.** O busulfan pode produzir fibrose pulmonar progressiva em até 4% dos pacientes (o prognóstico após o aparecimento dos sintomas clínicos é pobre, com uma sobrevida média de cinco meses). A mielossupressão e a trombocitopenia são efeitos colaterais importantes. A hiperuricemia resultante do catabolismo intenso da purina é possível (o alopurinol é recomendado para minimizar as complicações renais).

D. As nitrosoureias (carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina) apresentam um amplo espectro de atividade para doenças malignas humanas, incluindo tumores intracranianos, melanomas e processos malignos gastrintestinais e hematológicos (a alta solubilidade lipídica resulta na passagem através da barreira hematoencefálica [BHE] e eficácia no tratamento de leucemias meníngeas e tumores cerebrais). Com exceção da estreptozocina, o uso clínico das nitrosoureias é limitado pela mielossupressão profunda induzida pelo fármaco.

1. **A carmustina** é capaz de cruzar a BHE e é usada para o tratamento da leucemia meníngea e primária, bem como tumores cerebrais metastáticos.
 - a. **Efeitos colaterais.** A carmustina tem sido associada com pneumonite intersticial e fibrose, tal como a bleomicina. A incidência de toxicidade pulmonar varia de 20 a 30% (a mortalidade nos indivíduos afetados é de 24 a 90%). A dose cumulativa é o maior fator de risco. Um efeito colateral

único da carmustina é um início retardado de leucopenia e trombocitopenia (após, aproximadamente, seis semanas de tratamento).

2. **Lomustina e semustina.** A lomustina e seu análogo metilado semustina possuem toxicidade clínica semelhante à carmustina. A lomustina parece ser mais eficaz do que a carmustina no tratamento da doença de Hodgkin.
3. **A estreptozocina** tem uma afinidade especial para células β das ilhotas de Langerhans e demonstrou ser útil no tratamento do carcinoma de células das ilhotas pancreáticas em humanos e no carcinoide maligno.
 - a. **Efeitos colaterais.** Aproximadamente 70% dos pacientes que recebem esse fármaco desenvolvem toxicidade hepática ou renal. A hiperglicemia ocorre como um resultado da destruição seletiva de células β -pancreáticas.
4. **A mitomicina** tem valor no tratamento paliativo do adenocarcinoma gástrico em combinação com o fluorouracil e a doxorubicina.
 - a. **Efeitos colaterais.** A mielossupressão é um efeito colateral proeminente da mitomicina e caracteriza-se por leucopenia e trombocitopenia grave, que pode ter um início retardado. A mitomicina é capaz de produzir fibrose pulmonar, com uma incidência que varia entre 3 e 12%. O dano glomerular resultando em insuficiência renal é uma complicação rara, mas bem conhecida.

VI. Fármacos platinados

- A. **A cisplatina** resulta em efeitos quimioterápicos que se assemelham aos dos fármacos alquilantes do DNA através da ligação cruzada adjacente ou em oposição às bases de guanina para interromper o DNA. O fármaco deve ser administrado por via IV, porque sua ingestão via oral (VO) é ineficaz. Nos rins, no fígado, nos intestinos e nos testículos, são encontradas concentrações elevadas de cisplatina, mas existe uma fraca penetração no SNC (tratamento de muitas doenças malignas não hematológicas, incluindo o câncer pulmonar, vesical, testicular e ovariano).
 1. **Efeitos colaterais**
 - a. A toxicidade renal é importante e torna-se o efeito tóxico dose-limitante da cisplatina.
 - b. A hipomagnesemia que está associada com a lesão tubular renal da cisplatina pode predispor a arritmias cardíacas e diminuir as doses necessárias de fármacos bloqueadores neuromusculares.

- c. A ototoxicidade causada pela cisplatina manifesta-se por meio de zumbido e perda auditiva na variação de alta frequência.
- d. A cisplatina é considerada altamente emetogênica, sendo que as náuseas e os vômitos ocorrem em praticamente todos os pacientes que não recebem antieméticos.
- e. Neuropatias sensoriais periféricas, parestesias e perda da sensibilidade vibratória e postural são achados comuns. A maioria das neuropatias é reversível, embora os sintomas possam persistir durante meses.

VII. Os antimetabólicos (análogos do folato, análogos da pirimidina, análogos da purina) são particularmente eficazes na destruição de células durante a fase S do ciclo celular, na qual o DNA é sintetizado. Os efeitos colaterais (mielossupressão e mucosite) refletem os efeitos sobre as células proliferativas não malignas.

A. Análogos do folato

1. **O metotrexato** é um análogo do folato pouco lipossolúvel e eficaz no tratamento de diferentes cânceres hematológicos e não hematológicos. Parece não ocorrer um metabolismo significativo do metotrexato, e mais de 50% do fármaco aparece inalterado na urina.
 - a. **Usos clínicos.** O metotrexato é um fármaco útil no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças, mas não em adultos. O coriocarcinoma é efetivamente tratado com esse fármaco. A melhora nas manifestações clínicas da psoríase em pacientes reflete o efeito do metotrexato sobre células epidérmicas que se dividem rapidamente. Esse fármaco também pode ser útil no tratamento da artrite reumatoide. O transporte do metotrexato através da BHE é pobre, e as células neoplásicas que entraram no SNC provavelmente não são afetadas.
 - b. **Efeitos colaterais.** A leucopenia e a trombocitopenia refletem a depressão da medula óssea. A estomatite e a diarreia são efeitos colaterais frequentes e requerem a interrupção do tratamento. Podem ocorrer enterite hemorrágica e óbito decorrente de perfuração intestinal. A toxicidade pulmonar pode tomar a forma de edema pulmonar não cardiogênico fulminante, ou uma inflamação mais progressiva, com infiltrados intersticiais e derrames pleurais. O tratamento a curto prazo ou intermitente com metotrexato resulta em aumentos nas transaminases hepáticas. Células normais podem ser protegidas de dano letal através de antagonistas do folato com administração sequencial de ácido fólico.

(leucovorina), timidina ou ambos (denominada *técnica de resgate*).

- B. **Os análogos da pirimidina** (fluorouracil e citarabina) impedem a biossíntese dos nucleotídeos pirimidina e interferem com a síntese e o funcionamento de ácidos nucleicos.

1. **O fluorouracil** não apresenta atividade inibitória significativa sobre as células e deve ser convertido enzimaticamente em um nucleotídeo 5-monofosfato. O fluorouracil entra prontamente no líquido cefalorraquiano (LCR).

a. **Usos clínicos.** O fluorouracil pode ter um valor paliativo em certos tipos de carcinoma, particularmente na mama e no trato gastrointestinal (TGI). O fármaco é usado frequentemente para o tratamento tópico de queratoses pré-malignas da pele e para carcinomas basocelulares superficiais.

b. **Os efeitos colaterais** causados pelo fluorouracil são difíceis de prever em virtude de seu aparecimento retardado. A isquemia miocárdica induzida pelo fluorouracil é uma toxicidade cardíaca rara que pode levar ao infarto miocárdico até uma semana após o tratamento. A mielossupressão, que se manifesta mais frequentemente como uma leucopenia entre 9 e 14 dias de tratamento, é um efeito colateral sério. A trombocitopenia e a anemia podem complicar o tratamento com fluorouracil. Pode ocorrer perda progressiva de cabelo até a alopecia total.

2. **A citarabina**, similarmente a outros antimetabólitos pirimidínicos, deve ser ativada pela conversão em nucleotídeo 5'-monofosfato antes que possa ocorrer a inibição da síntese do DNA. A resistência à citarabina reflete a atividade da citidina deaminase, uma enzima capaz de converter a citarabina no metabólito inativo arabinosil uracil.

a. **Usos clínicos.** A citarabina é particularmente útil na quimioterapia da leucemia granulocítica aguda em adultos.

b. **Efeitos colaterais.** A citarabina é um potente fármaco mielossupressor capaz de produzir leucopenia grave, trombocitopenia e anemia. Em altas doses, podem ocorrer toxicidade cerebelar e ataxia. A tromboflebite no local da infusão é comum.

- C. **Análogos da purina** (mercaptopurina, azatioprina, tioguanina, pentostatina, cladribina)

1. **A mercaptopurina** é incorporada à cadeia do DNA bloqueando a síntese da cadeia ou causando alterações estruturais que danificam o DNA. Esse fármaco é útil no tratamento da leucemia aguda em crianças. O alopurinol, como um inibidor da xantina oxidase, impede a conversão da mercaptopurina em

ácido 6-tioúrico e, portanto, aumenta a exposição das células à mercaptopurina (a dose é reduzida em cerca de um terço quando o fármaco é combinado com alopurinol).

- a. **Efeitos colaterais.** O principal efeito colateral da mercaptopurina é um desenvolvimento gradual de depressão da medula óssea que se manifesta como trombocitopenia, granulocitopenia ou anemia grave semanas após o início do tratamento. A icterícia ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes e está associada com estase biliar e necrose hepática ocasional. Hiperuricemia e hiperuricosúria podem ocorrer durante o tratamento com mercaptopurina, refletindo presumivelmente a destruição celular (pode ser necessário o uso de alopurinol).
2. **A tioguanina** tem um valor especial no tratamento da leucemia mieloide aguda, especialmente quando administrada com citarabina. São formadas quantidades mínimas de ácido 6-tioúrico (pode ser administrada concorrentemente com o alopurinol sem uma redução na dosagem).
3. **A pentostatina e a cladribina** são análogos da purina que apresentam uma atividade clínica contra diversos tumores linfoides indolentes, e seus efeitos mais dramáticos ocorrem em pacientes com leucemia de células pilosas. Pacientes com leucemia aguda e células com níveis elevados de atividade da adenosina deaminase têm maior probabilidade de responder a esses fármacos.
4. **A hidroxiureia** atua sobre a enzima ribonucleosídeo difosfato redutase para interferir com a síntese de DNA. O uso primário de hidroxiureia situa-se no tratamento da leucemia mieloide crônica.
 - a. **Efeitos colaterais.** A mielossupressão que se manifesta como leucopenia, anemia megaloblástica e, ocasionalmente, trombocitopenia, é o principal efeito colateral produzido pela hidroxiureia.

VIII. Inibidores da topoisomerase (doxorubicina, daunorubicina, etoposídeo, teniposídeo). As topoisomerases são enzimas que corrigem alterações no DNA que ocorrem durante a replicação e a transcrição. Como as células cancerosas apresentam uma atividade de topoisomerase maior do que as células normais, existe uma maior lesão do DNA induzida pelo fármaco, resultando em maior morte celular. A toxicidade reflete os efeitos da inibição das enzimas topoisomerase nos tecidos proliferativos normais (mielossupressão, mucosite). Esse fármaco apresenta um amplo espectro de atividade quimioterápica e é útil no tratamento da leucemia, do câncer pulmonar, ovariano e do colo do intestino.

A. **A doxorubicina e a daunorrubicina** são antibióticos antraciclina e são produtos naturais de determinados fungos existentes no solo. Radicais livres induzidos pelo fármaco podem sobrecarregar as defesas antioxidantes do coração, levando à cardiotoxicidade. A daunorrubicina e a doxorubicina são administradas por via IV, com o devido cuidado para evitar o extravasamento, que pode resultar em uma ação vesicante local. Finalmente, aproximadamente 40% da daunorrubicina e da doxorubicina são metabolizados (podendo resultar em disfunção hepática).

1. **Usos clínicos.** A daunorrubicina é usada primariamente no tratamento de leucemia linfocítica aguda e da leucemia mielo-cítica. A doxorubicina é um dos fármacos isolados mais ativos para o tratamento do adenocarcinoma metastático da mama, do carcinoma vesical, do carcinoma broncogênico, do carcinoma metastático da tireoide, do carcinoma pulmonar de pequenas células e do carcinoma osteogênico.
2. **Efeitos colaterais.** Cardiomiopatia e mielossupressão são efeitos colaterais de antibióticos quimioterápicos.
 - a. **A cardiomiopatia** é um efeito colateral específico, relacionado com a dose e frequentemente irreversível dos antibióticos antraciclina (a insuficiência cardíaca congestiva [ICC] se desenvolve em < 3% dos pacientes com uma dose cumulativa de doxorubicina de < 400 mg/m², aumento para 18% com 700 mg/m² [Fig. 42-2]). O tratamento prévio com antibióticos antraciclina pode aumentar os efeitos depressivos de fármacos anestésicos sobre o miocárdio, mesmo em pacientes com função cardíaca de repouso normal.
 - b. Uma forma aguda de cardiomiopatia ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes e se caracteriza por alterações relativamente benignas do ECG (que se resolvem em 1 a 2 meses após a interrupção do tratamento). Existe uma redução aguda reversível da fração de ejeção dentro de 24 horas após uma única dose.
 - c. Uma segunda forma de cardiomiopatia caracteriza-se pelo início insidioso de sintomas como tosse não produtiva, sugerindo bronquite, seguida por insuficiência cardíaca rapidamente progressiva, que não responde a fármacos inotrópicos e assistência mecânica ventricular (ocorre em quase 2% dos pacientes tratados, sendo fatal em aproximadamente 3 semanas após o início dos sintomas em cerca de 60% dos pacientes afetados). Não existem exames preditivos que permitam avaliar o reconhecimento da miocardiopatia iminente, embora a diminuição na voltagem do QRS no ECG

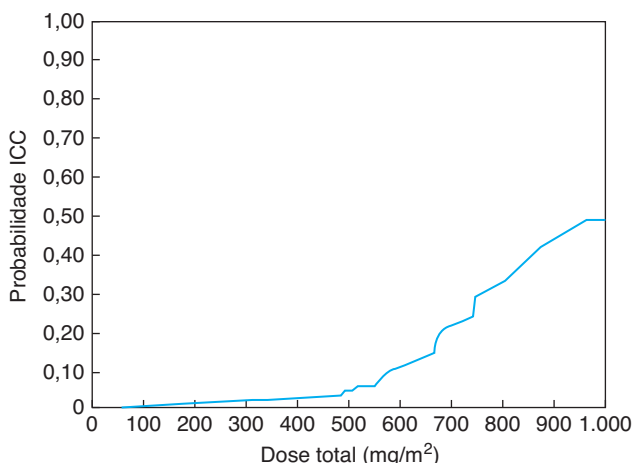


FIGURA 42-2 A probabilidade de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) induzida pela doxorrubicina *versus* a dose cumulativa total da doxorrubicina. (De Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:710-707, com permissão.)

seja consistente com o caráter difuso da lesão miocárdica. Os intervalos de tempo sistólicos e os ecocardiogramas têm sido usados para detectar a cardiotoxicidade antes da ocorrência de lesão clinicamente significativa. O dexrazozano é um eliminador de radicais livres que protege o coração de danos associados com a doxorrubicina.

- B. **A dactinomicina** (actinomicina D) é um antibiótico cuja atividade de quimioterápica resulta de sua capacidade de se ligar ao DNA, especialmente de células de proliferação rápida. Não há evidências de que o fármaco passe por metabolismo. A dactinomicina não cruza a BHE em quantidades suficientes para produzir um efeito farmacológico.

1. **Usos clínicos.** O uso clínico mais importante da dactinomicina é o tratamento do tumor de Wilms em crianças e o tratamento do rabdomyosarcoma.
2. **Efeitos colaterais.** Os efeitos tóxicos da dactinomicina incluem o início precoce de náusea e vômito, seguido pela mielossupressão, que se manifesta como pancitopenia 1 a 7 dias após o término do tratamento.

C. **Bleomicina.** Na presença de oxigênio e ferro ou cobre, a bleomicina produz radicais livres que quebram o DNA. A bleomicina é eliminada primariamente através da excreção renal (concentrações excessivas do fármaco ocorrem quando doses habituais são administradas a pacientes com comprometimento da função renal).

1. **Usos clínicos.** A bleomicina é eficaz no tratamento do carcinoma testicular, em particular quando administrada em combinação com a vimblastina.
2. **Efeitos colaterais.** Os efeitos colaterais mais comuns da bleomicina são reações mucocutâneas. Em contraste com outros fármacos quimioterápicos, a bleomicina provoca apenas mielossupressão mínima. Ocorreram exacerbações inexplicáveis da artrite reumatoide. Os pacientes com linfoma que recebem bleomicina podem desenvolver uma reação aguda caracterizada por hipertermia, hipotensão e hipoventilação (um mecanismo semelhante é a liberação de pirógeno endógeno, presumivelmente a partir de células tumorais destruídas).
 - a. **Toxicidade pulmonar.** O efeito colateral mais grave da bleomicina é a toxicidade pulmonar relacionada à dose (a bleomicina concentra-se preferencialmente nos pulmões e é inativada por uma enzima hidrolase, que é relativamente deficitária no tecido pulmonar) (Fig. 42-3). Alguma forma de toxicidade pulmonar (mais frequentemente fibrose pulmonar) ocorre em 4% dos pacientes tratados com bleomicina.
 - b. Os primeiros sinais de toxicidade pulmonar são tosse, dispnéia e estertores basilares, que podem progredir como uma forma de toxicidade pulmonar leve (dispnéia ao esforço e uma pressão parcial arterial de oxigênio [PaO_2] de repouso normal) ou uma forma mais grave de hipoxemia arterial em repouso associada com achados radiográficos de pneumonite intersticial e fibrose.
 - c. Concentrações de oxigênio agudamente aumentadas facilitam a produção de superóxido e outros radicais livres na presença de bleomicina (recomenda-se que as concentrações de oxigênio inalado sejam mantidas abaixo de 30% em pacientes que estão sendo tratados com bleomicina).
 - d. Uma questão mais prática é saber se a hiperoxia durante curtos períodos de tempo durante vários dias após o tratamento é um fator de risco para danos pulmonares induzidos pela bleomicina. Pacientes com exposição prévia à bleomicina, mas sem fatores de risco, parecem ter um risco mínimo com hiperoxia (Tabela 42-3).
 - e. Por outro lado, pacientes com um ou mais fatores de risco importantes (dano pulmonar pré-existente por bleomici-

na, disfunção renal, exposição prévia à bleomicina em um período de 1 a 2 meses) podem ter um risco mais elevado para o desenvolvimento de lesão pulmonar hiperóxica induzida pela bleomicina no centro cirúrgico. Pode ser prudente manter esses pacientes a uma concentração mínima de oxigênio inspirado que possa ser usada com segurança no intraoperatório para assegurar saturações de oxigênio (SO_2) superiores a 90%.

- f. O papel da administração excessiva de cristalóide não passou pela mesma avaliação que o aumento das concentrações de oxigênio liberadas ao paciente. Uma consideração a este respeito é a reposição de líquidos com colóides, em vez de cristalóides, para diminuir ou prevenir o edema pulmonar intersticial em pacientes com bleomicina submetidos à cirurgia.
- g. No futuro, a bleomicina pode ser substituída pela fleomicina, um análogo da bleomicina que apresenta toxicidade pulmonar mais baixa e eficácia maior contra vários tipos de tumores.

IX. Fármacos que se ligam à tubulina. Os microtúbulos são estruturas subcelulares que mantêm o formato celular, organizam a localização das organelas e medeiam o transporte e a secreção intracelular, a neu-

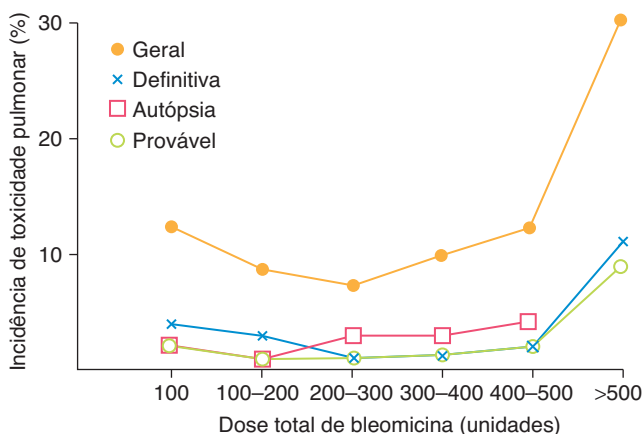


FIGURA 42-3 A relação entre a dose total de bleomicina e a incidência de toxicidade pulmonar. (De Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol.* 1982;9:34-51, com permissão.)

TABELA 42-3**Fatores de risco para o desenvolvimento de toxicidade pulmonar induzida por quimioterapia**

Dose total do fármaco
Idade
Irradiação torácica anterior ou concomitante
Oxigenoterapia
Quimioterapia combinada
Doença pulmonar pré-existente
Predisposição genética
Tabagismo (?)

rotransmissão e a motilidade celular. Os alcaloides da vinca ligam-se a microtúbulos despolimerizados e inibem a formação de microtúbulos. Os taxanos se ligam a microtúbulos despolimerizados e inibem sua degradação. O resultado dessas interações é a incapacidade da célula para passar por mitose normal, levando à morte celular.

A. Os **alcaloides da vinca** representam os ingredientes medicinais ativos da planta pervinca rosa (vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina). A vincristina é altamente eficaz contra doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e tumores pediátricos sólidos. A vinorelbina é eficaz contra o câncer de mama e pulmonar. A vimblastina é mais frequentemente usada no tratamento do câncer testicular e no linfoma não Hodgkin.

1. Efeitos colaterais

- a. A mielossupressão, que se manifesta como leucopenia, trombocitopenia e anemia, é o efeito colateral mais importante dos alcaloides da vinca e se instala 7 a 10 dias após o início do tratamento.
- b. Uma neuropatia sensorio-motora periférica simétrica ocorre frequentemente durante a administração de doses terapêuticas de vincristina e pode se transformar em efeito colateral dose-limitante.
- c. Uma neuropatia autonômica com hipotensão ortostática, disfunção da motilidade intestinal e envolvimento dos nervos cranianos (paralisia de nervo laríngeo com rouquidão, fraqueza dos músculos extraoculares) está presente em cerca de 10% dos pacientes tratados.

B. **Taxanos.** O paclitaxel (extrato ativo de uma árvore denominada teixo do Pacífico) e o docetaxel (um derivado semissintético mais hidrossolúvel) dividem um amplo espectro de atividade quimioterápica similar contra o câncer de mama, pulmão, ovário e bexiga.

1. **Efeitos colaterais.** Os taxanos estão associados com mielossupressão, neuropatia periférica e alopecia. Os efeitos cardíacos, incluindo arritmias, isquemia miocárdica e bradicardia assintomática transitória, podem ser mais comuns com o paclitaxel do que com o docetaxel. O docetaxel parece ter propriedades de permeabilidade vascular especiais que podem resultar em edema periférico, derrame pleural e ascite.

X. Moduladores da transdução do sinal (hormônios) que podem ser úteis no tratamento da doença neoplásica incluem estrogênios, antiandrogênios, inibidores da aromatase, fármacos liberadores da gonadotropina e progestina. As mutações nas células cancerígenas resultam em proliferação celular incontrolada usando vias sinalizadoras ativadas. O tratamento hormonal do câncer interrompe as interações do receptor do fator de crescimento.

- A. **A progestina** atua por meio da redução da produção dos hormônios que estimulam o endométrio neoplásico.
- B. **Estrogênios e androgênios**
 1. As alterações malignas na mama e próstata muitas vezes dependem de hormônios para seu crescimento continuado. Eventualmente, os tumores prostáticos se tornam insensíveis à falta de androgênio ou à presença de estrogênios, presumivelmente porque a sobrevivência de células progressivamente indiferenciadas que favorece o aparecimento de tipos celulares deixa de depender de androgênios para seu crescimento.
 2. A hipercalcemia pode estar associada com o tratamento com androgênios ou estrogênios, necessitando de hidratação adequada visando a facilitar a excreção renal de cálcio (as concentrações plasmáticas de cálcio devem ser determinadas em pacientes que são tratados com esses hormônios).
- C. **Os antiestrogênios**, como o tamoxifeno, são úteis no tratamento do câncer de mama que expressa os receptores estrogênios ou progesterona (ligam-se aos receptores de estrogênio e interrompem as interações do receptor com o androgênio).
- D. **Os antiandrogênios** (flutamida, bicalutamida, nilutamida) são antagonistas competitivos das interações dentre os receptores androstenodiona e androgênio.
 1. Administrados junto com outros fármacos que diminuem a produção de androgênio, a flutamida é um tratamento eficaz para o câncer de próstata hormônio-dependente.
 2. A fraqueza muscular esquelética e o desenvolvimento de osteoporose refletem um estado semelhante à menopausa masculina.

3. A flutamida pode induzir à metemoglobinemia (os valores da oximetria de pulso na presença de metemoglobinemia podem superestimar os níveis de saturação da hemoglobina [Hb]).
- XI. Os anticorpos monoclonais (trastuzumabe, alemtuzumabe, rituximabe, imatinibe) têm como alvo os locais de antígenos específicos em células cancerosas. As vacinas podem induzir a manipulação genética de células cancerígenas, tornando-as mais antigênicas e, assim, suscetíveis a respostas imunológicas (vacinas específicas contra o vírus da hepatite B, papilomavírus humanos específicos).**
- XII. Os inibidores da aromatase bloqueiam a conversão de androgênios em estrona nos tecidos periféricos, incluindo o tecido mamário (resultando na intensa inibição dos efeitos estrogênicos em receptores responsivos).**

Psicofármacos

- I. **Introdução.** Os psicofármacos incluem antidepressivos, ansiolíticos, lítio, antipsicóticos e anticonvulsivantes. Sabe-se que a anestesia pode ser administrada com segurança a pacientes tratados com medicamentos para o tratamento de doenças mentais (as recomendações anteriores para interromper o tratamento com antidepressivos não são justificadas). É importante estar alerta para as possíveis interações medicamentosas.
- II. **Antidepressivos.** Considerando a vasta gama de distúrbios para os quais os medicamentos antidepressivos são eficazes, o termo *antidepressivos* tornou-se inadequado (Tabela 43-1). Os antidepressivos são classificados de forma lógica com base em suas estruturas químicas e seus efeitos neurofarmacológicos agudos (Tabela 43-2). Neurobiologicamente, o bloqueio da recaptação ou a inibição da monoaminoxidase (MAO) (necessária para a degradação da norepinefrina livre e da serotonina) ocorrem prontamente após o início do tratamento antidepressivo, mas melhoras clínicas normalmente não ocorrem durante 2 a 4 semanas. Possivelmente, alterações adaptativas, que incluem a regulação negativa dos receptores de neurotransmissores, sejam necessárias antes que possam ser observadas evidências de melhora clínica.
 - A. **Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)** são a maior classe de antidepressivos descritos e são os fármacos de escolha para o tratamento da depressão leve a moderada. Comparados com os antidepressivos tricíclicos, os ISRS não apresentam propriedades anticolinérgicas, não causam hipotensão postural ou retardo da condução de impulsos cardíacos e não parecem ter um efeito importante sobre o limiar convulsivo. A vantagem mais importante dos ISRS comparada com os antidepressivos tricíclicos talvez seja a sua segurança relativa quando tomados em dose excessiva. A suspensão abrupta dos ISRS com meia-vida de eliminação curta pode

TABELA 43-1**Usos clínicos de fármacos antidepressivos**

Depressão unipolar e bipolar
Transtorno de pânico
Fobia social
Síndrome do estresse pós-traumático
Dor neuropática
Profilaxia da enxaqueca
Transtorno obsessivo-compulsivo
Bulimia
Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância

estar associada com tonturas, parestesias, mialgias, irritabilidade, insônia e distúrbios visuais. Tendências suicidas em crianças e adolescentes podem estar aumentadas nesses grupos etários quando são tratados com ISRS.

1. **A fluoxetina** é comumente administrada uma vez pela manhã, para diminuir o risco de insônia. Como a fluoxetina tem meia-vida de eliminação prolongada (1 a 3 dias para a administração aguda e 4 a 6 dias para a administração crônica), o fármaco pode ser tomado em dias alternados.
 - a. **Efeitos colaterais.** Os efeitos colaterais mais comuns da fluoxetina são náusea, anorexia, insônia, disfunção sexual, agitação e inquietação neuromuscular, que pode imitar a acatisia. Tal como os antidepressivos tricíclicos, a fluoxetina pode ser um analgésico eficaz para o tratamento da dor crônica que pode estar associada à artrite reumatoide. A fluoxetina não causa hipotensão, e as alterações na condução dos impulsos cardíacos parecem ser pouco frequentes. Em decorrência de sua meia-vida de eliminação longa, a fluoxetina deve ser suspensa por cerca de cinco semanas antes de iniciar um tratamento com um IMAO. A meia-vida de eliminação longa da fluoxetina parece prevenir os sintomas de retirada induzidos pela suspensão abrupta do fármaco. Uma dose excessiva de fluoxetina isolada não está associada com o risco de toxicidade cardiovascular ou do sistema nervoso central (SNC).
 - b. **Interações medicamentosas.** Entre os ISRS, a fluoxetina é o mais potente inibidor de determinadas enzimas hepáticas citocromo P450. Em virtude disso, esse fármaco pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que

TABELA 43-2**Farmacologia comparativa dos fármacos antidepressivos**

	Potência sedativa	Potência anticolinérgica	Hipotensão ortostática
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina			
Fluoxetina	+	+	+
Sertralina	+	+	+
Paroxetina	+	+	+
Fluvoxamina	+	+	+
Citalopram	+	+	+
Escitalopram	+	+	+
Bupropiona	+	+	+
Venlafaxina	+	+	Pode causar hipertensão em alguns indivíduos
Trazodona	+++	+	+++ Associada com arritmias cardíacas
Nefazodona	+++	+	++
Compostos tricíclicos e cíclicos relacionados^a			
Amitriptilina	+++	+++	+++

(continua)

TABELA 43-2

Farmacologia comparativa dos fármacos antidepressivos (continuação)

	Potência sedativa	Potência anticolinérgica	Hipotensão ortostática
Amoxapina	+	+	++
Clomipramina	+++	+++	+++
Desipramina	+	+	++
Doxepina	+++	++	++
Imipramina	++ $\alpha\omega$	++	+++
Nortriptilina	+	+	0
Protriptilinas	+	+++	+
Trimipramina	+++	++	++
Mirtazapina			
Inibidores da monoaminoxidase			
Fenelzina	+	+	+++
Tranilcipromina	+	+	+++
Isocarboxazida	+	+	+++

*Todos os compostos tricíclicos e cíclicos relacionados podem produzir arritmias cardíacas.
0, nenhum; +, leve; ++, moderada; +++, acentuada; +++++, mais alta

dependem do metabolismo hepático para sua degradação (a adição de fluoxetina ao tratamento com um fármaco antidepressivo pode resultar em um aumento de 2 a 5 vezes na concentração plasmática do fármaco tricíclico). Os IMAOs, combinados com a fluoxetina, podem causar o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica, caracterizada por ansiedade, inquietação motora, calafrios, ataxia e insônia.

2. **A sertralina** tem um espectro de eficácia similar à fluoxetina. Esse fármaco tem uma meia-vida de eliminação mais curta (25 horas) do que a da fluoxetina e é um inibidor menos potente das enzimas hepáticas microsossomais. O período de eliminação recomendado antes de iniciar a administração de um IMAO é de 14 dias.
3. **A paroxetina** tem uma eficácia similar à da fluoxetina. Esse fármaco tem uma meia-vida de eliminação relativamente curta (24 horas), e não existem metabólitos ativos. Os efeitos colaterais lembram os de outros ISRS, exceto a possibilidade de aumento da incidência de sedação. A paroxetina produz menos inibição das enzimas hepáticas citoplasmáticas P450 do que a fluoxetina. O aumento do efeito anticoagulante da varfarina reflete a competição por locais comuns de ligação da proteína. O período de eliminação recomendado antes de iniciar a administração de um IMAO é de 14 dias.
4. **Citalopram/Escitalopram (isômero S do citalopram)**. O citalopram causa um prolongamento do intervalo QT dose-dependente, que pode colocar os pacientes em risco de *torsade de pointes*. O escitalopram também pode prolongar o intervalo QT, possivelmente em menor grau.
5. **A fluvoxamina** é eficaz no tratamento de transtornos obsessivo-compulsivos. Embora produza menor inibição das enzimas hepáticas P450 do que os demais ISRS, a fluvoxamina pode causar interações clinicamente significativas entre fármacos.
6. **A bupropiona** é eficaz no tratamento da depressão maior, produzindo melhora em 2 a 4 semanas. Além disso, a bupropiona é eficaz no combate ao tabagismo. Diferentemente dos ISRS, a bupropiona não está associada a interações significativas entre fármacos e não está comumente associada com disfunção sexual.
7. **A venlafaxina** parece ter um perfil de eficácia similar ao dos antidepressivos tricíclicos, mas não produz efeitos anticolinérgicos ou hipotensão postural.
8. **Duloxetina**. As indicações para seu uso incluem a depressão maior, a fibromialgia e a neuropatia diabética. A duloxetina deve ser evitada em pacientes com disfunção renal grave e

doença hepática crônica. O potencial para o desenvolvimento de síndrome serotoninérgica está presente quando esse fármaco é usado em conjunção com outro fármaco serotoninérgico.

9. **A trazodona** é eficaz no tratamento da depressão, mas sua eficácia maior pode ser no tratamento da insônia induzida pelos ISRS ou bupropiona.
10. **A nefazodona** está quimicamente relacionada à trazodona, mas tem menos propriedades bloqueadoras α_1 -adrenérgicas. O risco de sedação e priapismo podem ser menores do que em pacientes tratados com trazodona. Pode ocorrer hipotensão ortostática.

B. Manejo na anestesia

1. Os ISRS podem apresentar atividade antiplaquetária, aumentando o risco de hemorragia particularmente quando se usa medicação antiplaquetária.
2. Os riscos de suspender um ISRS podem durar 2 a 3 semanas até sua eliminação completa, e o restabelecimento do efeito clínico antidepressivo pode levar 2 a 4 semanas. Além disso, a suspensão de um ISRS tomado pelo paciente pode expô-lo aos riscos de um episódio depressivo maior.

C. Antidepressivos tricíclicos e relacionados. Antes da era dos ISRS, os antidepressivos tricíclicos e antidepressivos cíclicos relacionados eram os fármacos mais comumente usados para o tratamento da depressão (ver Tabela 43-2). Embora os antidepressivos tricíclicos sejam altamente eficazes, foram suplantados como fármacos de primeira linha em muitas situações clínicas em virtude de seu perfil desfavorável de efeitos colaterais (resultado de suas propriedades anticolinérgicas, antiadrenérgicas e anti-histamínicas). Os antidepressivos tricíclicos também apresentam um índice terapêutico restrito, e uma dose excessiva é potencialmente letal.

1. **Síndromes dolorosas crônicas.** Os antidepressivos tricíclicos (especialmente a amitriptilina e a imipramina), em doses mais baixas do que as usadas para o tratamento da depressão, podem ser úteis no tratamento da dor neuropática crônica e outras síndromes dolorosas crônicas, incluindo a fibromialgia. A eficácia dos antidepressivos tricíclicos nas síndromes dolorosas crônicas pode ser limitada por um índice terapêutico estreito e a intolerância de seus efeitos colaterais.
2. **Relações entre estrutura-atividade.** A estrutura dos antidepressivos tricíclicos lembra a estrutura dos anestésicos locais e das fenotiazinas.
 - a. A imipramina, o protótipo dos antidepressivos tricíclicos, difere da fenotiazina apenas na substituição de um átomo

- de enxofre por um copolímero de etileno para produzir um anel central de sete membros.
- b. A desipramina é o principal metabólito da imipramina, e a nortriptilina é o metabólito desmetilado da amitriptilina.
 3. **Mecanismos de ação.** Os antidepressivos tricíclicos atuam em diversos transportadores e receptores, mas seu efeito antidepressivo provavelmente é produzido pelo bloqueio da recaptação (absorção) da serotonina e/ou norepinefrina em terminais pré-sinápticos, aumentando, assim, a disponibilidade destes neurotransmissores.
 4. **Farmacocinética.** Os antidepressivos tricíclicos são eficientemente absorvidos do trato gastrointestinal (TGI) após a absorção oral, refletindo sua elevada solubilidade lipídica. A longa meia-vida de eliminação (17 a 30 horas) e sua grande variação de concentrações plasmáticas terapêuticas fazem com que sua administração uma vez ao dia seja eficaz.
 5. **Metabolismo.** Os antidepressivos tricíclicos são oxidados por enzimas microssomais no fígado, com subsequente conjugação com o ácido glucurônico. A imipramina é metabolizada formando o composto ativo desipramina.
 6. **Efeitos colaterais (ver Tabela 43-2)**
 - a. **Os efeitos anticolinérgicos** dos antidepressivos tricíclicos são proeminentes, especialmente em altas doses. A amitriptilina causa a maior incidência de efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão turva, taquicardia, retenção urinária, retardo do esvaziamento gástrico, íleo paralítico), e a desipramina produz o menor número de efeitos colaterais.
 - b. **Efeitos cardiovasculares.** A hipotensão ortostática e um aumento modesto na frequência cardíaca (FC) são os efeitos colaterais cardiovasculares mais comuns dos antidepressivos tricíclicos (a hipotensão ortostática pode ser especialmente perigosa em pacientes idosos com um risco maior de fraturas ao cair). O risco de hipotensão durante a anestesia geral em pacientes tratados com antidepressivos tricíclicos é baixo. As sugestões prévias de que os antidepressivos tricíclicos aumentem os riscos de arritmias cardíacas e morte súbita não foram substantiadas na ausência de uma *overdose* do fármaco. A atropina é um tratamento útil quando um antidepressivo tricíclico reduz perigosamente a condução atrioventricular ou intraventricular dos impulsos cardíacos. Os efeitos depressores cardíacos podem refletir ações semelhantes à quinidina dos antidepressivos tricíclicos sobre o coração.

C. **Efeitos sobre o sistema nervoso central.** A sedação associada com o tratamento com antidepressivos tricíclicos pode ser desejável para o manejo de pacientes deprimidos e com insônia. Os antidepressivos tricíclicos reduzem o limiar convulsivo, levantando a questão da recomendação de administrar esses fármacos a pacientes com distúrbios convulsivos. O tratamento com antidepressivos tricíclicos pode aumentar os efeitos estimulantes do enflurano sobre o SNC. Em decorrência de sua cardiotoxicidade, tendência a causar convulsões e propriedades depressoras sobre o SNC, os antidepressivos tricíclicos podem ser fatais se tomados em uma dose excessiva. A combinação de um antidepressivo tricíclico e um IMAO pode resultar em toxicidade para o SNC, que se manifesta como hipertermia, convulsões e coma.

7. Interações entre fármacos

- a. **Simpaticomiméticos.** Para pacientes que iniciaram recentemente o tratamento com antidepressivos tricíclicos, as respostas pressóricas exageradas devem ser previstas, sejam decorrentes ou não da administração de simpaticomiméticos de ação direta ou indireta, ao passo que, em indivíduos tratados cronicamente com antidepressivos tricíclicos (> 6 semanas), a administração de um simpaticomimético de ação direta ou indireta é aceitável. A indução da anestesia pode estar associada a uma maior incidência de arritmias cardíacas em pacientes tratados com antidepressivos tricíclicos. A dose de epinefrina exógena necessária para produzir arritmias cardíacas durante a anestesia com um anestésico volátil é reduzida pelos antidepressivos tricíclicos.
- b. **Anticolinérgicos.** Como os efeitos colaterais anticolinérgicos dos fármacos podem ser aditivos, o uso de fármacos anticolinérgicos de ação central para medicação pré-operatória de pacientes tratados com antidepressivos tricíclicos pode aumentar a probabilidade de delírio pós-operatório e confusão (síndrome anticolinérgica central). Teoricamente, o glicopirrolato pode provocar esse tipo de interação medicamentosa em pacientes tratados com antidepressivos tricíclicos.
- c. **Anti-hipertensivos.** A hipertensão rebote após a suspensão abrupta da clonidina pode ser acentuada e prolongada por meio do tratamento concomitante com antidepressivos tricíclicos.
- d. **Opióides.** Em animais, os antidepressivos tricíclicos aumentam os efeitos analgésicos e depressores da ventilação provocados pelos opióides.

8. **A tolerância** aos efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão turva, taquicardia) e a hipotensão ortostática se desenvolvem durante o tratamento crônico com antidepressivos tricíclicos.
9. **Overdose**
 - a. Uma *overdose* com antidepressivo tricíclico é um risco para a vida, uma vez que a progressão de um estado de alerta para a total irresponsividade pode ser rápida. Os eventos terminais mais frequentes são a depressão miocárdica in-tratável ou as arritmias ventriculares.
 - b. As características de apresentação de uma *overdose* de antidepressivos tricíclicos incluem agitação e convulsões, seguidas de coma, depressão da ventilação, hipotensão, hipotermia e evidências marcantes de efeitos anticolinérgicos, incluindo midríase, pele seca e avermelhada, retenção urinária e taquicardia. O complexo QRS no eletrocardiograma (ECG) pode estar aumentado acima de 100 milissegundos.
 - c. O tratamento de uma dose excessiva de um antidepressivo tricíclico com risco de vida está direcionado para o controle da toxicidade cardíaca e do SNC (Tabela 43-3).
- D. **Inibidores da monoaminoxidase.** Os IMAOs constituem um grupo heterogêneo de fármacos que bloqueiam a enzima que metaboliza as aminas biogênicas, aumentando a disponibilidade desses

TABELA 43-3**Tratamento farmacológico da *overdose* com antidepressivo tricíclico**

Sintoma	Tratamento
Convulsões	Diazepam Bicarbonato de sódio Fenitoína
Arritmias cardíacas ventriculares	Bicarbonato de sódio Lidocaína Fenitoína
Bloqueio cardíaco	Isoproterenol
Hipotensão	Soluções cristaloides ou coloides Bicarbonato de sódio Simpaticomiméticos Inotrópicos

Dados de Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, et al. Tricyclic antidepressant overdose. JAMA. 1987;257:521-526, com permissão.

TABELA 43-4**Restrições dietéticas em pacientes tratados com inibidores da monoaminoxidase****Alimentos proibidos**

Queijo
Fígado
Feijão-fava
Abacate
Vinho Chianti

Fármacos proibidos

Antidepressivos tricíclicos
Fluoxetina
Medicamentos para resfriados e alergia
Descongestionantes nasais
Fármacos simpaticomiméticos
Opioides (especialmente a meperidina)

neurotransmissores no SNC e no sistema nervoso periférico autônomo (SNA). Os IMAOs são usados menos comumente, porque sua administração é complicada por efeitos colaterais (hipotensão), por serem letais quando administrados em *overdose* e porque sua dosagem não é simples. Pacientes tratados com IMAOs devem seguir uma dieta específica livre de tiramina em decorrência do potencial para interações farmacodinâmicas com a tiramina, que podem resultar em hipertensão arterial sistêmica (Tabela 43-4).

1. **O sistema de enzima monoaminoxidase** é uma enzima contendo flavina, encontrada principalmente nas membranas mitocondriais externas (Fig. 43-1).
2. **Mecanismo de ação**
 - a. Os IMAOs atuam formando um complexo estável e irreversível com a enzima MAO, especialmente com a MAO neuronal cerebral. Em decorrência disso, ocorre um aumento da quantidade do neurotransmissor (norepinefrina) disponível para liberação a partir dos neurônios do SNC. Esses efeitos, no entanto, não estão limitados ao cérebro, e a concentração de norepinefrina também aumenta no sistema nervoso simpático (SNS).
 - b. Como os IMAOs causam inibição enzimática irreversível, seus efeitos são prolongados, já que a síntese de nova enzima é um processo lento.

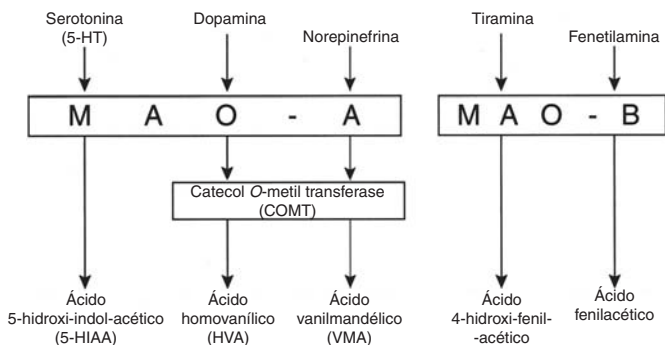


FIGURA 43-1 As duas formas da enzima monoaminooxidase (MAO-A e MAO-B) apresentam seletividade de substrato. (De Michaels I, Serrins M, Shier NQ, et al. Anesthesia for cardiac surgery in patients receiving monoamine oxidase inhibitors. *Anesth Analg*. 1984;63:1041-1044, com permissão.)

3. Efeitos colaterais

- O efeito colateral grave mais comum dos IMAOs é a hipotensão ortostática (que pode refletir o acúmulo da octopamina, um neurotransmissor falso).
- O ganho de peso é um efeito colateral comum do tratamento com IMAO.
- Diferente dos antidepressivos tricíclicos, os IMAOs não produzem arritmias cardíacas.

4. Restrições dietéticas (ver Tabela 43-4)

- A enzima MAO presente no fígado, no TGI, nos rins e nos pulmões parece desempenhar uma função protetora na desativação de monoaminas circulantes (uma defesa inicial contra monoaminas absorvidas dos alimentos, como a tiramina e a feniletanolamina, que, caso contrário, produziriam uma resposta simpaticomimética indireta e levariam à hipertensão).
- A MAO-A é encontrada no TGI e no fígado, onde atua para metabolizar aminas bioativas, como a tiramina. Os IMAOs usados nos Estados Unidos como antidepressivos inibem a MAO-A e a MAO-B de modo não seletivo.
- Como os pacientes tratados com IMAOs não são capazes de metabolizar a tiramina da dieta e outras monoaminas, esses compostos podem entrar na circulação sistêmica e podem ser captados pelas terminações nervosas do sistema

nervoso. Essa captação pode provocar a liberação maciça de catecolaminas endógenas e resultar em uma crise hiperadrenérgica caracterizada por hipertensão (semelhante ao que ocorre com a liberação de catecolaminas de um feocromocitoma), hipertermia e acidente vascular encefálico (AVE).

- d. O tratamento da hipertensão é feito com um vasodilatador periférico, tal como o nitroprussiato. Arritmias cardíacas que persistem após o controle da pressão arterial sistêmica são tratadas com lidocaína ou um antagonista β -adrenérgico.
5. **Interações farmacológicas.** Além da interação com alimentos, os IMAOs podem interagir adversamente com opioides, fármacos simpaticomiméticos, antidepressivos tricíclicos e ISRS. Essas interações podem resultar em hipertensão, excitação do SNC, delírio, convulsões e óbito. Em animais, as necessidades anestésicas para anestésicos voláteis são aumentadas, presumivelmente refletindo um acúmulo de norepinefrina no SNC.
 - a. **Opioides e IMAOs.** A administração de meperidina a um paciente tratado com IMAOs pode resultar em uma resposta excitatória (tipo I) (agitação, cefaleia, rigidez de músculo esquelético, hipertermia) ou depressiva (tipo II), caracterizada por hipotensão, depressão ventilatória e coma. Os derivados da meperidina (fentanila, sufentanila, alfentanila) foram associados a reações adversas em pacientes tratados com IMAOs. A morfina não inibe a captação da serotonina, mas seus efeitos opioides podem ser potencializados na presença de IMAOs.
 - b. **Simpaticomiméticos e IMAOs.** Não existem evidências experimentais que apoiem a recomendação de que todos os fármacos simpaticomiméticos devam ser evitados em pacientes tratados com IMAOs. Se necessário, o uso de um simpaticomimético de ação direta (fenilefrina) é preferível ao uso de um fármaco de ação indireta (reduza a dose a aproximadamente um terço do normal, com titulação adicional de doses baseada nas respostas cardiovasculares).
 - c. **Overdose.** A *overdose* com um IMAO reflete-se nos sinais de atividade excessiva do SNS (taquicardia, hipertermia, midríase), convulsões e coma. O tratamento é de suporte, além da lavagem gástrica.
6. **Manejo anestésico**
 - a. No passado, a suspensão de IMAOs era comumente recomendada 2 a 3 semanas antes de uma cirurgia eletiva, com base na preocupação de que a instabilidade cardiovascular

e do SNC pudesse ocorrer durante a anestesia e cirurgia (o que parece se basear mais em anedotas e respostas isoladas do que em estudos científicos). Há uma crescente constatação de que a anestesia pode ser administrada com segurança na maioria dos pacientes que estão sendo tratados cronicamente com IMAOs. Quando a anestesia é administrada a pacientes tratados com IMAOs, é prudente considerar certas interações do fármaco e evitar determinados medicamentos, se possível.

- b. **Escolha dos fármacos usados durante a anestesia.** A técnica anestésica escolhida deve reduzir a possibilidade de estimulação do SNS ou hipotensão induzida pelo fármaco. A anestesia regional em pacientes é aceitável, levando em consideração a desvantagem dessas técnicas caso a hipotensão necessite da administração de um simpaticomimético. Quando é feita a anestesia regional, uma abordagem cautelosa consiste em não adicionar epinefrina à solução anestésica local. Etomidato e tiopental foram administrados a pacientes submetidos ao tratamento com IMAOs submetidos à eletroconvulsoterapia sem efeitos adversos. As respostas a fármacos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes não são alteradas pelos IMAOs.

III. A síndrome serotoninérgica (tremor leve a estado mental alterado, clônus e hipertermia) ocorre quando existe um excesso de agonismo à serotonina no SNC e no sistema nervoso periférico (Tabela 43-5).

- A. Os ISRS, os antidepressivos tricíclicos e os IMAOs, particularmente quando combinados, foram associados à síndrome serotoninérgica.
- B. O diagnóstico diferencial inclui hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna e envenenamento anticolinérgico (ver Tabela 43-5).
- C. O manejo da síndrome serotoninérgica inclui o cuidado de suporte hemodinâmico e respiratório, o controle da agitação com sedativos e o controle da hipertermia.

IV. Ansiolíticos

- A. **Os benzodiazepínicos** são usados clinicamente como ansiolíticos, sedativos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares (parecem produzir todos esses efeitos ao facilitar as ações do ácido γ -aminobutírico [GABA], o principal neurotransmissor inibitório presente no sistema nervoso). Os benzodiazepínicos tendem menos a produzir tolerância, têm um menor potencial para abuso e uma grande margem de segurança quando ingeridos como *overdose* isolada.

TABELA 43-5

Síndrome serotoninérgica e diagnósticos comumente confundidos

Diagnóstico	Agente provocador	Evolução temporal	Febre	Exame físico
Síndrome serotoninérgica	Agonistas serotoninérgicos	< 12 h	41°	Midríase, salvação, sudorese, reflexos hiperativos, agitação, coma
Síndrome anticolinérgica	Antagonistas muscarínicos	< 12 h	< 39°	Midríase, boca e pele secas, reflexos normais, delírio
SNM	Antagonistas da dopamina	1-3 horas após a tomada	41°	Pupilas normais, salvação, palidez, rigidez em cano de chumbo, hiper-reflexia, mutismo alerta, coma
Hipertermia maligna	Anestésicos voláteis e/ou succinilcolina	Início imediato a 24 horas após a administração	Até 46°	Pupilas normais, pele manchada e suada, rigidez corporal total, hiporreflexia, agitação

SNM, síndrome neuroléptica maligna.

Adaptada de Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med.2005;352:11

B. **A buspirona** é um não benzodiazepínico eficaz no tratamento dos distúrbios de ansiedade generalizada, mas não no transtorno do pânico.

1. Esse fármaco é um agonista parcial dos receptores da serotonina, mas não tem efeitos diretos sobre os receptores GABA e, portanto, não apresenta reatividade cruzada com benzodiazepínicos, barbitúricos ou álcool.
 - a. A buspirona não apresenta os efeitos sedativos, anticonvulsivantes e relaxantes de músculos esqueléticos característicos dos benzodiazepínicos.
 - b. A buspirona não produz dependência e não parece ser altamente tóxica quando tomada em *overdose*.
2. A principal desvantagem parece ser um início lento de seu efeito (1 a 2 semanas), que pode ser interpretado como ineficácia por pacientes que apresentam ansiedade aguda.

V. O lítio, os anticonvulsivantes e os antipsicóticos são considerados como fármacos de escolha para o tratamento de distúrbios bipolares. Em decorrência das múltiplas interações farmacológicas com o lítio e sua toxicidade grave, fármacos alternativos estão sendo frequentemente usados no seu lugar para o tratamento do distúrbio bipolar. O objetivo do tratamento da mania aguda é manter as concentrações plasmáticas do lítio entre 1,0 e 1,2 mEq/L.

A. Farmacocinética

1. O lítio se distribui por todo líquido corporal e é excretado quase inteiramente através dos rins (a excreção renal não é aumentada com diuréticos tiazídicos, que atuam seletivamente nos túbulos renais distais).
2. A depleção de sódio, como a produzida pela desidratação, redução da ingestão de sódio, tiazídicos e diuréticos de alça, pode aumentar a reabsorção de lítio pelos túbulos renais proximais, resultando em um aumento de até 50% da concentração plasmática de lítio.

B. Efeitos colaterais

1. Os efeitos colaterais graves mais comuns do lítio ocorrem nos rins e se manifestam como polidipsia e poliúria (o diurético amilorida que poupa potássio é eficaz na redução do volume urinário sem afetar as concentrações plasmáticas de lítio ou de sódio).
2. Alterações no ECG caracterizadas pelo achatamento ou inversão da onda T ocorrem em alguns pacientes tratados com lítio, mas esses achados parecem ser efeitos clínicos não relacionados. Distúrbios clinicamente significativos da função cardíaca induzidos pelo lítio são raros. Pacientes com disfunção pré-

-existente do nó sinoatrial (*sick sinus syndrome*) provavelmente devem ser tratados com lítio apenas se forem portadores de um marca-passo cardíaco artificial.

3. O hipotireoidismo se desenvolve em cerca de 5% dos pacientes tratados com lítio.
4. As toxicidades dermatológicas clinicamente importantes do lítio incluem a acne e as exacerbações da psoríase ou desenvolvimento de psoríase nova.
5. Os pacientes podem se queixar de distúrbios da memória e lentidão cognitiva. O tremor das mãos ocorre em 25 a 50% dos pacientes tratados.
6. A sedação associada ao tratamento com lítio sugere que as necessidades anestésicas para fármacos intravenosos e inalatórios podem ser reduzidas. As respostas ao bloqueio neuromuscular com fármacos despolarizantes e adespolarizantes podem estar prolongadas na presença de lítio.

C. Interações farmacológicas (Tabela 43-6)

1. Toxicidade (Tabela 43-7)

- a. O tratamento diurético, a restrição de sódio e a perda de sódio aumentam a reabsorção de lítio, incrementando, assim, as concentrações plasmáticas de lítio. Os pacientes tratados com lítio devem evitar anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e diuréticos.
- b. A toxicidade leve do lítio é refletida por sedação, náusea, fraqueza muscular esquelética e alterações no ECG caracterizadas pelo alargamento do complexo QRS. Bloqueio cardíaco atrioventricular (BAV), hipotensão, arritmias cardíacas e convulsões podem ocorrer quando as concentrações plasmáticas de lítio são superiores a 2 mEq/L.
- c. Toxicidade significativa do lítio é uma emergência médica que pode necessitar de um tratamento agressivo, incluindo hemodiálise.

D. Anticonvulsivantes no tratamento do distúrbio bipolar

1. Os anticonvulsivantes carbamazepina e ácido valproico são comumente usados no tratamento do distúrbio bipolar. Apesar de uma vasta gama de efeitos colaterais, o ácido valproico frequentemente é mais bem tolerado do que o lítio, que tem efeitos colaterais com risco para a vida.
2. Apesar de uma ampla gama de efeitos colaterais, o ácido valproico, muitas vezes, é mais bem tolerado do que o lítio, que apresenta efeitos colaterais com riscos para a vida.
3. Os efeitos colaterais da carbamazepina, embora raros, incluem leucopenia, anemia aplástica e hepatite (recomendando que os

TABELA 43-6**Interações farmacológicas com o lítio**

Fármaco	Interação
Diuréticos tiazídicos	Aumento da concentração plasmática do lítio resultante da redução da depuração renal
Furosemida	Geralmente sem alteração na concentração plasmática de lítio
AINEs	Aumento da concentração plasmática de lítio resultante de uma redução da depuração renal (exceções são o AAS e o sulindaco)
Aminofilina	Redução da concentração plasmática de lítio resultante de um aumento da depuração renal
IECA	Podem aumentar a concentração plasmática do lítio
Fármacos neurolépticos	O lítio pode exacerbar os sintomas extrapiramidais ou aumentar o risco da SNM
Fármacos anticonvulsivantes (carbamazepina)	O uso concomitante de lítio pode resultar em neurotoxicidade adicional
Antagonistas β -adrenérgicos	Redução do tremor induzido pelo lítio
Fármacos bloqueadores neuromusculares	O lítio pode prolongar a duração da ação

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; IECA, inibidores de conversão da angiotensina; AAS, ácido acetilsalicílico; SNM, síndrome neuroléptica maligna.

Adaptada de Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:591-598

testes de função hepática e hemogramas completos devem ser controlados em pacientes tratados com carbamazepina).

- VI. Os fármacos antipsicóticos são um grupo de compostos quimicamente diferentes (fenotiazinas, tioxantonas, butirofenonas), que são úteis no tratamento da esquizofrenia, da mania, da depressão com características psicóticas e determinadas psicoses orgânicas (Tabela 43-8). As fenotiazinas e as tioxantonas apresentam um alto índice terapêutico e uma curva dose-resposta relativamente achatada, representando a notável segurança desses fármacos ao longo de uma ampla variação de doses.**

TABELA 43-7**Sinais e sintomas da toxicidade do lítio**

Efeitos tóxicos	Concentração plasmática de lítio (mEq/L)	Sinais e sintomas
Leves	1,0-1,5	Letargia Irritabilidade Fraqueza muscular esquelética Tremor Fala arrastada Náusea
Moderados	1,6-2,5	Confusão Sonolência Inquietude Marcha instável Tremor grosseiro Disartria Fasciculações de músculos esqueléticos Vômito
Graves	> 2,5	Comprometimento da consciência (coma) Delírio Ataxia Sintomas extrapiramidais Convulsões Comprometimento da função renal

Adaptada de Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. N Engl J Med. 1994;331:591-598.

- A. **O mecanismo de ação** dos fármacos antipsicóticos parece ser decorrente do bloqueio dos receptores da dopamina. O bloqueio dos receptores da dopamina na zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo é responsável pelo efeito antiemético desses fármacos.
- B. **Farmacocinética.** As fenotiazinas e as tioxantonas frequentemente apresentam padrões erráticos e imprevisíveis de absorção após a administração oral (são altamente lipossolúveis e acumulam em tecidos bem perfundidos, como o cérebro). A passagem através da placenta e o acúmulo do fármaco no feto são possíveis.
- C. **O metabolismo** das fenotiazinas e tioxantonas ocorre principalmente através da oxidação hepática, seguida de conjugação. Muitos

TABELA 43-8

Farmacologia comparativa dos fármacos antipsicóticos (neurolépticos)

Categoria e fármaco	Potência sedativa	Potência anticolinérgica	Potência para hipotensão ortostática	Potência extrapiramidal
Fenotiazinas				
Clorpromazina	+++	++	+++	+
Triflupromazina	+++	++	+++	++
Tioridazina	+++	+++	+++	+
Flufenazina	++	+	+	+++
Perfenazina	+	+	+	+++
Trifluoperazina	++	+	+	+++
Tioxantonas				
Clorprotixena	+++	+++	+++	+
Tiotixeno	+	+	+	+++
Dibenzodiazepínicos				
Clozapina	+++	+++	+++	0
Loxapina	++	++	++	+++
Butirofenonas				
Haloperidol	+	+	+	+++
Droperidol	+	+	+	+++
Difenil-butil-piperidinas				
Pimozida	+	+	+	+++
Benzisoxazol				
Risperidona	+	+	++	+

0, nenhuma; + leve; ++, moderada, +++, acentuada

dos metabólitos oxidativos são farmacologicamente inativos, com uma exceção notável, a 7-hidroxiclompromazina.

- D. **Efeitos colaterais.** Embora a ocorrência de efeitos colaterais seja comum, esses medicamentos têm uma grande margem de segurança e as *overdoses* raramente são fatais.

1. **Efeitos extrapiramidais**

- a. A discinesia tardia pode ocorrer em 20% dos pacientes que recebem fármacos antipsicóticos por períodos superiores a 1 ano. As manifestações da discinesia tardia incluem movimentos involuntários (língua, músculos faciais e do pescoço, extremidades superiores e inferiores, musculatura do tronco e, ocasionalmente, grupos musculares esqueléticos envolvidos na respiração e na deglutição). A discinesia tardia raramente passa por remissão, e não existe tratamento.
- b. Reações distônicas agudas ocorrem em aproximadamente 2% dos pacientes tratados e têm maior probabilidade de ocorrer dentro das primeiras 72 horas de tratamento. Rigidez aguda de músculos esqueléticos e câibras podem se desenvolver, geralmente afetando a musculatura do pescoço, da língua, da face e das costas. Podem ocorrer crises oculóginas e opistótono.
- c. O início súbito de dificuldade respiratória em um paciente que toma neurolépticos pode refletir uma discinesia laríngea (laringoespasma).
- d. A distonia aguda responde drasticamente à difenidramina, 25 a 50 mg por via IV.

2. **Efeitos cardiovasculares**

- a. A administração IV da clompromazina causa uma redução na pressão arterial sistêmica resultando de (a) depressão dos reflexos vasomotores, (b) bloqueio α -adrenérgico periférico, (c) efeitos relaxantes diretos sobre a musculatura lisa vascular e (d) depressão cardíaca direta.
- b. O bloqueio α -adrenérgico produzido pela clompromazina é suficiente para diminuir ou evitar os efeitos pressóricos da epinefrina.
- c. A miose que ocorre previsivelmente também pode ser decorrente do bloqueio α -adrenérgico.
- d. Um efeito cardíaco antiarrítmico da clompromazina pode refletir a potente atividade anestésica local desse fármaco.

3. **A síndrome neuroléptica maligna (SNM)** caracteriza-se por (a) hipertermia, (b) hipertonicidade generalizada dos músculos esqueléticos, (c) instabilidade do SNA, manifestada como alterações da pressão arterial sistêmica, taquicardia e arritmias cardíacas e (d) flutuações nos níveis de consciência. A rigidez

muscular esquelética pode ser grave o suficiente para causar mionecrose, levando a níveis aumentados de creatinofosfocinase (CK), mioglobínúria e insuficiência renal.

- a. A mortalidade é de 20 a 30%, e as causas de morte comuns são insuficiência ventilatória, insuficiência renal e tromboembolia.
 - b. A causa da SNM é desconhecida e, por isso, seu tratamento é empírico, incluindo medidas de apoio e administração de dantrolene e de agonistas da dopamina (bromocriptina ou amantadina).
 - c. A hipertermia maligna associada com a anestesia, bem como a síndrome anticolinérgica central, podem imitar a SNM. Uma característica distintiva é a capacidade dos relaxantes musculares adespolarizantes de produzir paralisia flácida em pacientes que apresentam a SNM, o que não ocorre naqueles que apresentam hipertermia maligna.
4. **A sedação** parece ser decorrente do antagonismo dos receptores α_1 -adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos (H_1). O tratamento crônico leva ao desenvolvimento de tolerância para os efeitos sedativos produzidos por esses fármacos.
 5. **Efeitos antieméticos.** Os efeitos antieméticos dos fármacos antipsicóticos refletem sua interação com os receptores dopaminérgicos na zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo (parecem ser mais eficazes para evitar a náusea e vômito induzidos pelos opioides).
 6. **A icterícia obstrutiva**, considerada uma reação alérgica, raramente ocorre 2 a 4 semanas após a administração de fenotiazinas ou tioxantonas.
 7. **Relaxamento muscular esquelético.** A clorpromazina causa relaxamento de músculos esqueléticos em alguns tipos de condições espásticas, presumivelmente por meio de ações sobre o SNC, pois o fármaco não atua na junção neuromuscular.
- E. **Interações medicamentosas**
1. Os efeitos depressores dos opioides sobre a ventilação podem ser acentuados por fármacos antipsicóticos.
 2. Os efeitos mióticos e sedativos dos opioides são aumentados, e as ações analgésicas são suscetíveis à potencialização.
- B. **A clozapina** é o único antipsicótico que não parece causar discinesia tardia ou efeitos colaterais extrapiramidais. Entre os efeitos colaterais mais comuns estão sedação, náusea, vômito e hipotensão ortostática. Uma manifestação presumida de um efeito parassimpático é uma taquicardia sinusal leve e sustentada. Aconselha-se precaução no uso de tais fármacos anticolinérgicos em pacientes com risco de glaucoma, íleo paralítico ou retenção urinária. A agra-

nuclotose é um efeito colateral especialmente grave da clozapina e ocorre em menos de 1% dos pacientes. A incidência de convulsões é de 2 a 4% dos pacientes tratados com altas doses de clozapina.

- G. **Butirofenonas.** O droperidol é a butirofenona mais frequentemente administrada no período pré-operatório. O haloperidol tem uma duração de ação mais longa do que o droperidol e não apresenta efeitos antagonistas α -adrenérgicos significativos, de modo que reduções da pressão arterial sistêmica são improváveis (o uso principal é para o tratamento de agitação e delírio na unidade de tratamento intensivo [UTI]).

1. **Farmacocinética.** O droperidol é metabolizado no fígado, e a excreção máxima de metabólitos ocorre durante as primeiras 24 horas.
2. **Os efeitos colaterais** das butirofenonas lembram aqueles descritos para as fenotiazinas e tioxantonas.
 - a. **Sistema nervoso central.** O efeito aparentemente calmante do droperidol pode mascarar um medo avassalador da cirurgia. Essa resposta disfórica reduz o uso do droperidol no período pré-operatório, especialmente como medicação pré-operatória. A acatisia (mais frequentemente uma sensação de inquietude nas pernas) pode acompanhar a administração do droperidol como medicação pré-operatória. Como um antagonista da dopamina, o droperidol provoca reações extrapiramidais em cerca de 1% dos pacientes e não deve ser administrado a pacientes que estão sendo simultaneamente tratados para doença de Parkinson. A distonia laríngea aguda (laringoespasmo) é uma condição extrapiramidal rara das butirofenonas. A difenidramina administrada por via IV é um tratamento eficaz para reações extrapiramidais induzidas pelo droperidol. O droperidol não produz amnésia e não tem ação anticonvulsivante.
 - b. **Efeitos cardiovasculares.** O droperidol pode reduzir a pressão arterial sistêmica como resultado de ações no SNC e por meio de bloqueio α -adrenérgico periférico. A contratilidade miocárdica não é alterada pelo droperidol. O droperidol é um antiarrítmico cardíaco e protege contra arritmias induzidas pela epinefrina.
 - c. **O intervalo QTc prolongado reflete** mau funcionamento dos canais iônicos cardíacos, resultando em comprometimento da repolarização ventricular que pode levar a taquicardia ventricular (TV) polimórfica característica conhecida como *torsade de pointes*. A causa mais comum da retirada ou restrição do uso de fármacos que já estão sendo

usados clinicamente é o prolongamento do intervalo QTc no ECG associado a *torsade de pointes* (TV polimórfica). O droperidol é capaz de prolongar o intervalo QTc no ECG (Fig. 43-2). Desde a aprovação do droperidol em 1970, não houve um único relato de caso no qual o droperidol usado em doses adequadas para o manejo da náusea e do vômito pós-operatórios tenha sido associado com arritmias cardíacas ou parada cardíaca. A “advertência de tarja preta” inclui a exigência de que todos os pacientes devam ser submetidos a um ECG de 12 derivações antes da administração do droperidol, para determinar a presença de intervalo QTc prolongado (> 440 milissegundos para homens e > 450 milissegundos para mulheres).

- d. **Ventilação.** A ventilação de repouso e a resposta ventilatória ao dióxido de carbono não são alteradas pelo droperidol.
3. **A neuroleptanalgesia** é produzida com uma combinação de 50:1 de droperidol e fentanil. Essa combinação fixa de fármacos

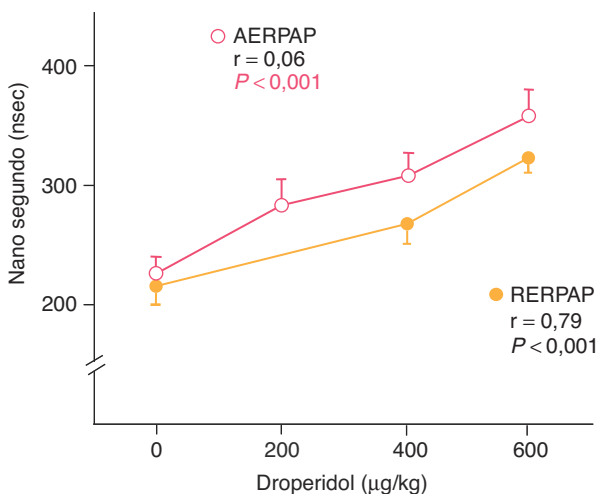


FIGURA 43-2 O droperidol produz um prolongamento dose-dependente do período refratário anterógrado e retrógrado das vias acessórias. AERPAP, período refratário anterógrado eficaz das vias acessórias; RERPAP, período refratário anterógrado eficaz das vias acessórias. (De Gomez-Arnau J, Marquez-Montes J, Avello F. Fentanyl and droperidol effects on the refractoriness of the accessory pathway in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Anesthesiology*. 1983;58:307-313, com permissão.)

cos não está associada com maior depressão ventilatória em comparação com cada fármaco isoladamente.

- a. A neuroleptanalgesia caracteriza-se por uma imobilidade semelhante a transe (cataleptica) em um paciente aparentemente tranquilo, dissociado e indiferente ao ambiente externo. A analgesia é intensa, permitindo a realização de muitos procedimentos diagnósticos e cirúrgicos menores, como a broncoscopia e a cistoscopia.
- b. As desvantagens da neuroleptanalgesia são a depressão prolongada do SNC e a não depressão das respostas do SNS esperadas com a estimulação dolorosa.
4. **Antiemético.** O droperidol é um poderoso agente antiemético como resultado da inibição dos receptores D_2 da dopamina na zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo. Apesar da advertência da tarja preta, questiona-se se doses antieméticas pequenas ($\leq 1,25$ mg) levam a um risco de um intervalo QTc prolongado no ECG.

VII. A *cannabis* vem sendo usada há milhares de anos e atualmente é o fármaco ilícito mais usado no mundo. Os canabinoides mais abundantes são o δ -9-tetra-hidrocanabinol (D9THC) canabiol e canabinol. Foram identificados dois receptores endógenos principais de *cannabis* (CB1 e CB2). Os receptores CB1 estão presentes no SNC (principalmente na medula espinal), e os receptores CB2 estão localizados periféricamente e ligados com células no sistema imunológico.

- A. **Farmacocinética.** Os canabinoides são submetidos a um substancial metabolismo hepático de primeira passagem após a administração oral, de tal modo que apenas 10 a 20% da dose ingerida alcança a circulação sistêmica (produz grandes quantidades do metabólito ativo 11-hidroxi- δ -9-tetra-hidrocanabinol).
 2. O pico do efeito clínico após a administração oral ocorre após 1 a 2 horas, e a duração da ação é de 4 a 6 horas. A administração inalatória, por sua vez, resulta em início de ação dentro de segundos.
- B. **Toxicidade**
 1. Euforia e sensação de relaxamento ocorrem com concentrações plasmáticas de cerca de 3 ng/mL e isso pode ser produzido por 2 a 3 mg de D9THC.
 2. A intoxicação aguda pode causar alterações perceptivas, distorção do tempo, intensificação de experiências sensoriais normais, redução dos tempos de reação, habilidades motoras pobres, aumento do apetite, comprometimento de atividades especializadas, taquicardia e hipotensão.
 3. A maior preocupação é o desenvolvimento de toxicidade em longo prazo, desenvolvimento de dependência psíquica asso-

ciada com sintomas de abstinência durante um período de abstinência após uso frequente.

4. A *cannabis*, muitas vezes, é misturada ao tabaco para torná-la mais fácil de queimar. Os materiais presentes no fumo da *cannabis* são cancerígenos.
5. A inalação crônica da fumaça da *cannabis* está associada a aumento da incidência de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e carcinoma do pulmão e da laringe.

C. **Usos clínicos**

1. O D9THC está sendo cada vez mais usado para o tratamento em longo prazo da náusea, vômito, caquexia e no manejo da dor crônica, incluindo a enxaqueca.
2. Embora o uso da *cannabis* para a analgesia carregue o potencial para a dependência física e psíquica, existe um risco consideravelmente menor de efeitos colaterais para a vida em comparação com aqueles associados ao uso de opioides.
3. O D9THC puro pode ser eficaz no tratamento da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia, além de ser um reconhecido estimulante do apetite em pacientes com doença terminal.

VIII. Psicoestimulantes

- A. O metilfenidato é um psicoestimulante usado para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e na narcolepsia. Tal como as anfetaminas, ele bloqueia a recaptação da norepinefrina e da dopamina.
- B. Pode haver um aumento do risco de instabilidade hemodinâmica intraoperatória, bem como um risco maior de arritmias.

Fisiologia do recém-nascido

- I. **Introdução.** A fisiologia neonatal caracteriza-se por uma reserva funcional reduzida. As demandas fisiológicas aumentadas podem significar uma carga significativa para os sistemas orgânicos que ainda não desenvolveram reserva adicional normal como os adultos.
- II. **Fisiologia neonatal.** O consumo de oxigênio neonatal é de aproximadamente 6 mL/kg/minuto em comparação com os 3 mL/kg/minuto no adulto. Mesmo com circunstâncias fisiológicas normais, os sistemas cardíacos e respiratórios imaturos operam próximo aos limites de sua reserva funcional, para suportar essa demanda metabólica. A imaturidade de múltiplos sistemas orgânicos neonatais cria importantes diferenças relacionadas ao desenvolvimento para o manejo e resposta de fármacos quando comparados com a criança mais velha e com adultos.
 - A. **Fisiologia cardiovascular neonatal**
 1. O recém-nascido (RN) encontra-se em estado de transição do padrão circulatório fetal, intrauterino, para o padrão circulatório extrauterino do RN.
 - a. A circulação fetal caracteriza-se por alta resistência vascular pulmonar (RVP), baixa resistência vascular sistêmica (RVS) (incluindo a placenta) e um *shunt* cardíaco direita-para-esquerda através do forame oval e ducto arterioso. A expansão dos pulmões ao nascer aumenta a pressão de oxigênio (PO_2) e causa um rápido declínio na RVP e aumento no fluxo sanguíneo pulmonar.
 - b. O aumento do retorno sanguíneo para o coração através das veias pulmonares aumenta a pressão do átrio esquerdo acima da pressão do átrio direito, causando fechamento funcional do forame oval. O fechamento anatômico do forame oval geralmente ocorre entre os três meses e um ano de idade, mas o forame permanece anatomicamente

patente em 10 a 30% das pessoas durante toda a vida (essas pessoas são descritas como apresentando um forame oval patente à sonda [*probe patent*]). Indivíduos portadores de um forame oval patente à sonda também correm o risco de embolia gasosa sistêmica e acidente vascular encefálico (AVE) resultante quando êmbolos de ar passam da circulação pulmonar para a circulação sistêmica.

- c. Como o forame oval e o ducto arterioso estão apenas funcionalmente fechados no período neonatal, a circulação neonatal é capaz de rapidamente reverter para o padrão fetal, particularmente em resposta ao estresse fisiológico (hipoxemia, hiper carbia, acidose).
 - d. O *shunt* direita-para-esquerda, causando hipoxemia arterial, leva a um aumento adicional na RVP, criando, assim, um ciclo vicioso (hipertensão pulmonar persistente pode ser observada em RNs prematuros).
2. O miocárdio neonatal contém elementos contráteis imaturos e tem menos complacência do que o miocárdio adulto (Fig. 44-1). Como o volume sistólico (VS) não pode ser aumentado significativamente pelo volume de carga, e como a reserva contrátil é limitada, o débito cardíaco (DC) neonatal é diferenciadamente dependente da frequência cardíaca (FC).

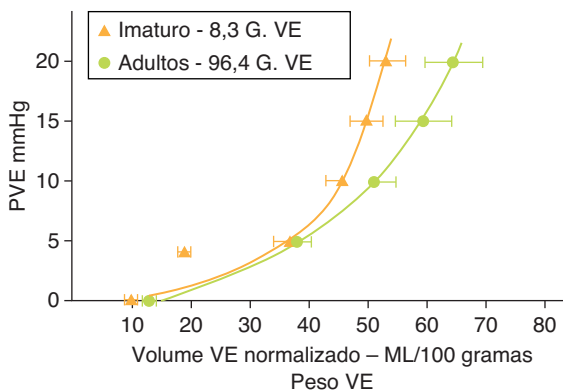


FIGURA 44-1 Curva de volume e pressão para o coração neonatal e o coração adulto. Curvas de volume e pressão para o coração canino adulto e neonatal. O coração imaturo é menos complacente do que o coração adulto. Em virtude disso, as curvas de volume e pressão divergem acima de uma pressão ventricular esquerda (PVE) de cerca de 5 mmHg.

- a. Para atender à demanda metabólica elevada, o débito cardíaco (DC) neonatal, em relação ao peso corporal, equivale a duas vezes o DC do adulto. Isso ocorre por meio de uma FC relativamente rápida (140 batimentos por minuto [bpm]), porque o volume sistólico não pode ser significativamente aumentado.
- b. A circulação neonatal caracteriza-se pela centralização (aumento da resistência vascular periférica e distribuição do DC primariamente para órgãos vitais), uma situação comparável a um adulto em estado de choque compensado.
- c. A imaturidade estrutural e funcional do sistema cardiovascular neonatal limita gravemente a reserva disponível na presença de eventos perinatais comuns e perioperatórios, como a hipovolemia, a depressão da contratilidade induzida por anestésicos e a redução do retorno venoso induzida pela ventilação com pressão positiva (VPP).
- d. A reserva cardiovascular marginal do RN e o desvio para a esquerda na curva de dissociação da hemoglobina (Hb) fetal são a lógica subjacente da recomendação de que o hematócrito (Ht) deve ser mantido em 30% ou mais para evitar a isquemia tissular no RN.

B. Fisiologia respiratória no recém-nascido

1. O sistema respiratório em um neonato a termo ao nascimento é imaturo, e seu desenvolvimento continua durante a infância precoce (o número de alvéolos é reduzido ao nascer, e a relação entre a área de superfície alveolar e a área de superfície corporal é um terço da relação de um adulto).
2. Para satisfazer o aumento da demanda de oxigênio, a ventilação alveolar neonatal minuto é o dobro da ventilação de um adulto (um aumento da frequência respiratória, em vez do aumento do volume corrente, é o meio mais eficaz para aumentar a ventilação alveolar no RN).
3. A parede torácica neonatal é mais complacente e tem menos condições de expandir para fora do que a do adulto (o pulmão neonatal apresenta uma maior tendência ao colapso, e o lactente é obrigado a usar mecanismos ativos para manter volumes pulmonares normais) (Tabela 44-1).
4. Embora a resistência da via aérea seja relativamente baixa em lactentes, em termos absolutos, as vias aéreas são muito estreitas (quantidades menores de secreções ou uma doença inflamatória trivial podem levar a complicações respiratórias graves em lactentes pequenos).

TABELA 44-1**Mecanismos ativos usados por recém-nascidos para manter o volume pulmonar^a**

Frequência respiratória rápida – término precoce da expiração

Atividade muscular intercostal na expiração – estabiliza a parede torácica complacente

Expiração contra a glote parcialmente ocluída – retarda o fluxo expiratório

^aSignificativamente atenuados pela anestesia geral.

C. Termorregulação neonatal

1. O RN tende a ficar mais rapidamente hipotérmico durante a anestesia geral do que o adulto (o RN depende primariamente de termogênese sem calafrio ou termogênese química no tecido adiposo marrom para a produção de calor).
2. Durante a anestesia e a cirurgia, a perda de calor no paciente pediátrico também é intensificada pela redução do limiar termorregulatório em decorrência da anestesia, temperaturas ambientais baixas na sala de cirurgia (20 a 22° C), preparação da pele com soluções frias, infusão de soluções frias, vasodilatação induzida pela anestesia e uso de gases anestésicos secos em sistemas não reinalatórios de alto fluxo.
 - a. A hipotermia intraoperatória retardará significativamente o despertar.
 - b. Com o retorno dos reflexos termostáticos, o consumo de oxigênio aumenta em 3 a 4 vezes, assim como a taxa metabólica está aumentada, em uma tentativa para gerar calor. A demanda adicional em um sistema cardiorrespiratório imaturo, que já está comprometido em decorrência dos efeitos residuais da anestesia e da cirurgia, pode precipitar uma insuficiência cardiorrespiratória.
 - c. A perda de calor durante a anestesia e a cirurgia pode ser prevenida por diversas medidas simples, como aumento da temperatura da sala de cirurgia para 28 a 30° C, uso de lâmpadas de calor radiante, envolvimento das extremidades com material isolante, emprego de soluções não voláteis aquecidas para a preparação da pele e administração de líquidos intravenosos (IVs) e produtos derivados do sangue aquecidos. Os gases inalados devem ser aquecidos e umidificados.

D. Líquidos, eletrólitos e fisiologia renal do recém-nascido

1. O RN caracteriza-se por ter aumento da água corporal total, aumento do volume do líquido extracelular, aumento da taxa

de rotatividade (*turnover*) da água e redução da taxa de filtração glomerular (TFG).

2. Os RNs são obrigatoriamente desperdiçadores de sódio e necessitam de suplementação de sódio.
3. Os RNs têm depósitos de glicogênio reduzidos e tendem à hipoglicemia após períodos de jejum relativamente breves (a glicose é um elemento essencial para o planejamento intraoperatório de líquidos, para manter a glicose sérica entre 35 e 125 mg/dL).

E. Neurofisiologia neonatal

1. Os potenciais somatossensoriais evocados podem ser registrados a partir do córtex cerebral fetal por volta da 29ª semana gestacional. Como tal, o circuito funcional necessário para a sensação dolorosa pode estar presente entre a 20ª e a 30ª semanas de gestação.
2. A falha em fornecer analgesia para RNs leva a alterações nas vias nociceptivas no corno dorsal da medula espinal e no cérebro.
3. O tratamento adequado da dor no período neonatal é um desafio em virtude do temor da depressão respiratória associada com a administração de opioide (a analgesia pode ser induzida por meio da administração de sacarose pela sucção).
4. Lactentes prematuros também possuem maior risco para a retinopatia da prematuridade (ROP), na qual o crescimento anormal de vasos retinianos pode levar a fibrose e cegueira (a idade gestacional [IG] é o fator etiológico principal no desenvolvimento de ROP, e a hiperoxia tem sido implicada como um fator contribuinte).

Fisiologia e farmacologia materno-fetal

I. Introdução

- A. Uma em cada 50 mulheres grávidas será submetida a algum tipo de cirurgia durante a gestação. A farmacocinética e a farmacodinâmica de muitos fármacos estão alteradas durante a gravidez.
- B. Sempre que possível, a cirurgia é realizada durante o segundo trimestre da gravidez para não afetar a organogênese principal e reduzir o risco de parto prematuro, que é maior no terceiro trimestre.
- C. Os efeitos da anestesia normalmente são bem tolerados pelo feto.
 - 1. O feto não depende da ventilação alveolar para a oxigenação ou remoção do dióxido de carbono, dispondo dos órgãos maternos para auxiliar no manejo do metabolismo e da excreção dos fármacos (o débito cardíaco [DC] fetal é sensível à depressão por fármacos anestésicos).
 - 2. Os fármacos usados na anestesia atravessam a placenta em extensão variável. Como uma regra geral, os fármacos que não cruzam a barreira hematencefálica (BHE) não cruzam a placenta em grau apreciável.

II. Fisiologia materna

- A. **Alterações fisiológicas durante a gravidez e o parto**
 - 1. **Alterações cardiovasculares.** As alterações no sistema cardiovascular materno, induzidas pela gravidez, incluem aumento do volume sanguíneo e do DC, redução da resistência vascular e hipotensão na posição supina.
 - 2. **Volumes intravasculares e hematologia**
 - a. O volume do líquido intravascular materno começa a aumentar no terceiro trimestre da gravidez em decorrência da produção aumentada de renina, de angiotensina e de aldosterona, que, em conjunto, promovem a absorção de sódio e retenção de água. Na gestação a termo, o volume plasmático aumenta em aproximadamente 50%, e o volume de hemácias aumenta em cerca de 25%. Um aumento maior

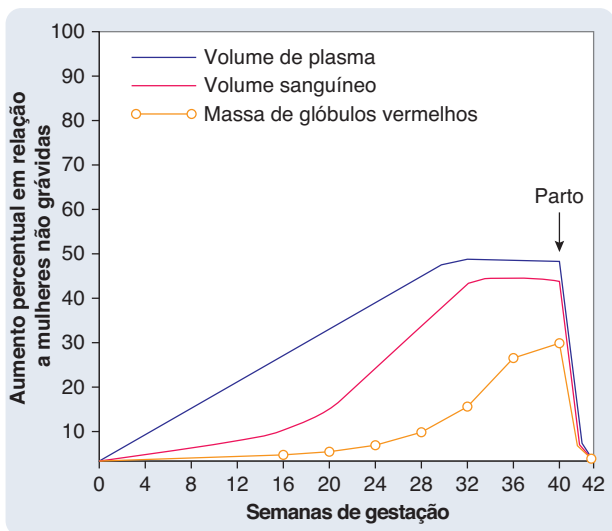


FIGURA 45-1 Alterações do volume sanguíneo durante a gravidez. Durante a gravidez, o volume plasmático aumenta mais rapidamente do que a massa de hemácias, levando a uma anemia fisiológica da gravidez. (Modificada de Scott D. Anemia during pregnancy. *Obstet Gynecol Ann.* 1972;1:219.)

no volume plasmático é a causa da “anemia fisiológica da gravidez” (Fig. 45-1).

- b. A anemia fisiológica da gravidez não causa uma redução na liberação de oxigênio devido ao aumento concomitante no DC.
- c. O volume adicional de líquido intravascular (1.000 a 1.500 mL a termo) compensa a perda sanguínea de 300 a 500 mL, em média, no parto vaginal e de 800 a 1.000 mL de perda sanguínea, na cesárea.
- e. Apesar da leve trombocitopenia, a gravidez é um estado de hipercoagulabilidade com aumento do fibrinogênio e fator VII.

B. Débito cardíaco

1. Até o final do primeiro trimestre, o DC aumenta, em média, 35% acima dos valores pré-gestacionais e continua aumentando até 50% acima dos valores não gravídicos até o final do segundo trimestre (Fig. 45-2).
2. O trabalho de parto está associado com novos aumentos do DC, que aumenta a cada contração uterina.

- a. O maior aumento no DC ocorre imediatamente após o parto, quando o DC pode sofrer um aumento de 80 a 100% acima dos valores que antecederam o trabalho de parto.
 - b. Esse aumento maciço do DC representa um momento de risco importante para pacientes com doença cardiopulmonar, especialmente para as portadoras de estenose valvar e hipertensão pulmonar.
- C. **Resistência vascular sistêmica.** Apesar dos aumentos do DC e do volume plasmático, a pressão arterial sistêmica normalmente diminui secundariamente a uma redução de 20% da resistência vascular sistêmica (RVS) a termo.

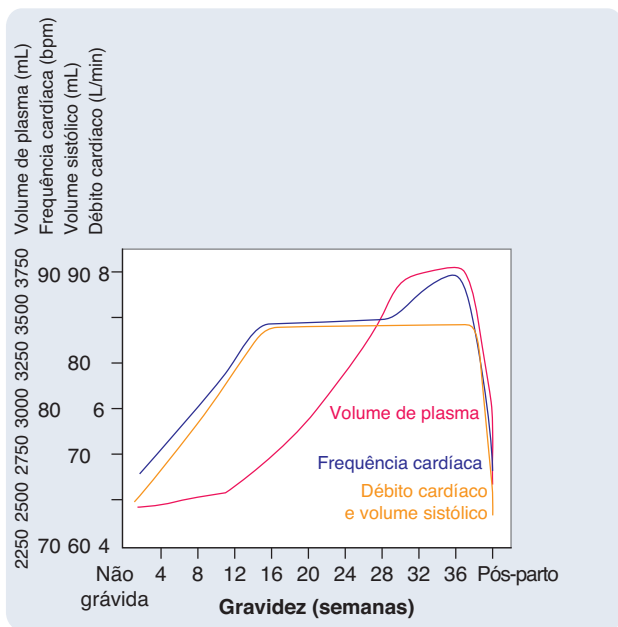


FIGURA 45-2 Alterações hemodinâmicas na gravidez. A frequência cardíaca materna e o débito cardíaco aumentam precocemente no primeiro trimestre e atingem um platô no segundo trimestre. Existe um aumento adicional da frequência cardíaca durante o terceiro trimestre. O volume plasmático aumenta durante o primeiro e o segundo trimestres, atingindo um platô durante o terceiro trimestre. Todos os valores caem rapidamente nos dias após o parto. (Modificada de Thorn SA. Pregnancy in heart disease. Heart. 2004;90:450-456.)

D. Compressão aortocava

1. Na posição supina, a pressão arterial (PA) comumente diminui em decorrência da compressão aortocava pelo útero gravídico. A hipotensão supina manifesta-se por sintomas de diaforese, náusea, vômito e tonturas. Na gestação a termo, existe uma oclusão quase completa da veia cava inferior na posição supina, com retorno do sangue das extremidades inferiores através das veias epidural, ázigo e veias vertebrais.
2. O tônus simpático reduzido resultante da anestesia neuroaxial ou geral comprometerá a resposta compensatória do sistema nervoso simpático (SNS) e, piorando a resposta hipotensiva à posição supina.
3. Uma inclinação lateral é usada para evitar a hipotensão, que pode estar associada com o posicionamento supino com técnicas neuroaxiais para analgesia do parto e partos cirúrgicos.

E. Alterações pulmonares**1. Via aérea**

- a. Durante a gravidez, existe um ingurgitamento vascular com friabilidade e edema do revestimento mucoso da oro e nasofaringe (perigo de hemorragia com instrumentação da via aérea e risco aumentado de ventilação e intubação difíceis).
- b. As tentativas de laringoscopia devem ser minimizadas, devendo-se considerar o uso de um tubo endotraqueal com *cuff* de tamanho menor (6,0 a 6,5 mm de diâmetro interno), para evitar edema e sangramento.

2. Ventilação minuto e oxigenação

- a. De modo a acomodar o aumento da demanda de oxigênio e a produção de dióxido de carbono da placenta e feto em crescimento, a ventilação-minuto (V_M) é aumentada em 45 a 50% acima dos valores não gravídicos durante o primeiro trimestre, permanecendo neste nível elevado durante o resto da gravidez.
- b. Essa V_M maior é atingida primariamente como resultado de maior volume corrente com pequeno aumento da frequência respiratória (Fig. 45-3).
- c. A pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2) materna está comumente reduzida de 40 mmHg para aproximadamente 30 mmHg durante o primeiro trimestre. A oxigenação arterial pode ser significativamente melhorada através da mudança de posição de supino para lateral.
- d. A hemoglobina (Hb) materna apresenta um desvio para a direita com um aumento de P_{50} de 27 para aproximadamente 30 mmHg (Fig. 45-4). A P_{50} mais alta na mãe e a P_{50} mais baixa no feto favorecem a descarga de oxigênio através da placenta.

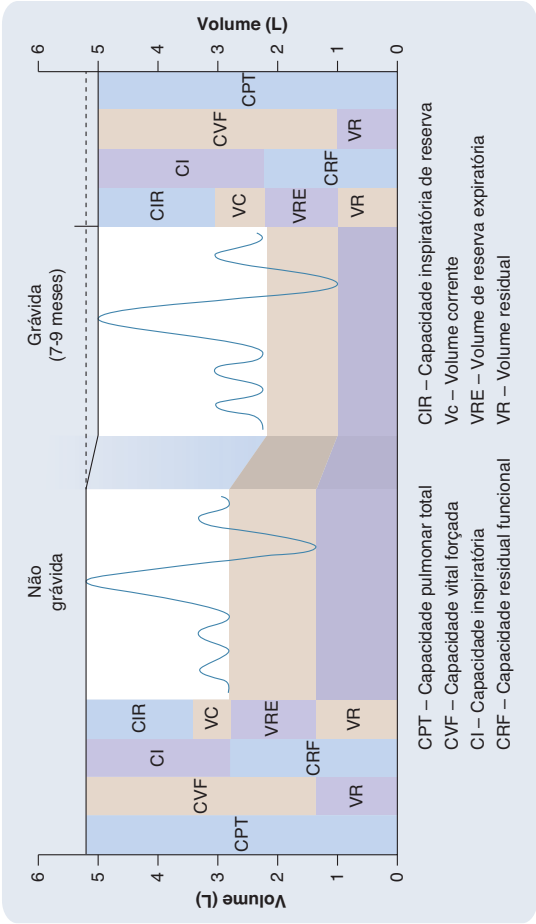


FIGURA 45-3 Alterações na função pulmonar materna. A capacidade residual funcional está reduzida em virtude das reduções do volume expiratório de reserva e do volume residual durante a gravidez. A capacidade inspiratória (CI) está aumentada, resultando em um aumento do volume corrente (Vc). (Modificada de Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32[1]:1-12.)

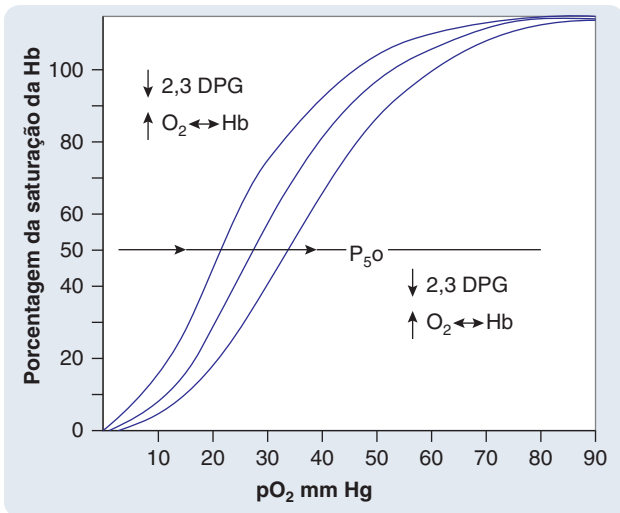


FIGURA 45-4 Desvio para a direita da curva de dissociação de oxigênio da hemoglobina (Hb) materna. O aumento da interação com 2,3-DPG resulta em hemoglobina com menor afinidade de oxigênio e um desvio para a direita na curva de saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Como resultado, o oxigênio é mais facilmente descarregado na hemoglobina fetal, que apresenta um desvio para a esquerda na curva de dissociação de oxigênio da hemoglobina. (Modificada de Jepson JH. Factors influencing oxygenation in mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 1974;44[6]:906-914.)

3. Volumes pulmonares

- Durante a gravidez, o crescimento do útero eleva o diafragma, causando uma redução na capacidade residual funcional de 20% na gestação a termo (ver Fig. 45-3).
- A combinação do aumento do V_M e a redução da capacidade residual funcional resultam em uma taxa maior, com a qual as alterações da concentração alveolar de anestésicos inalatórios podem ser obtidas com a ventilação espontânea no caso de uma indução por máscara.
- Durante a indução da anestesia geral em uma paciente grávida, a dessaturação ocorre mais rapidamente do que em uma paciente não grávida em decorrência da capacidade funcional diminuída e aumento da taxa metabólica. A administração de oxigênio a 100% antes da indução da anes-

tesia geral é fundamental para permitir o máximo de tempo possível para o manejo seguro das vias aéreas.

F. Alterações gastrointestinais

1. Após a primeira metade da gestação, acredita-se que as mulheres grávidas têm maior risco de pneumonia aspirativa com a administração de anestesia geral.
 - a. Concentrações mais altas de progesterona e estrogênio durante o parto, dor, ansiedade e administração de opioides (incluindo aqueles administrados no neuroeixo) reduzem o esvaziamento gástrico.
 - b. Considera-se que todas as mulheres em trabalho de parto estão com estômago cheio, apresentando um risco maior para aspiração pulmonar durante a indução da anestesia.
2. Embora o fluxo sanguíneo para o fígado não se altere durante a gravidez, todos os marcadores da função hepática aumentam para valores acima dos limites superiores normais.
3. A colinesterase hepática (pseudocolinesterase) está diminuída em cerca de 30% a partir da 10ª semana gestacional até seis semanas após o parto, mas essa atividade reduzida da colinesterase não está associada com um prolongamento relevante do bloqueio neuromuscular.

G. **Alterações renais.** O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG) estão aumentados em 50% por volta do segundo trimestre e permanecem elevados até três meses após o parto.

H. Alterações neurobiológicas

1. Mulheres grávidas são mais sensíveis a agentes anestésicos inalatórios e locais (a concentração alveolar mínima está reduzida em 30% no primeiro trimestre da gravidez). A consciência imprevista é mais comum durante a cesariana.
2. Mulheres grávidas são mais sensíveis aos anestésicos locais, e uma dose mais baixa é capaz de levar ao mesmo nível de bloqueio espinal ou peridural do neuroeixo em comparação com mulheres não grávidas. Na gestação a termo, a distensão das veias epidurais diminui o tamanho do espaço epidural, bem como o volume do líquido cefalorraquidiano (LCS) no espaço subaracnoide.

III. Fisiologia uteroplacentária. A placenta é composta de tecidos maternos e fetais e representa a interface do sistema circulatório materno e fetal (Fig. 45-5). Ela fornece o substrato para as trocas fisiológicas entre mãe e o feto sem rejeição imunológica.

A. **O fluxo sanguíneo uterino** aumenta progressivamente durante a gravidez de aproximadamente 100 mL por minuto no estado não grávidico para 700 mL por minuto (aproximadamente 10% do DC) na gestação a termo (a autorregulação é mínima e a vasculatura permanecem completamente dilatadas durante a gravidez normal).

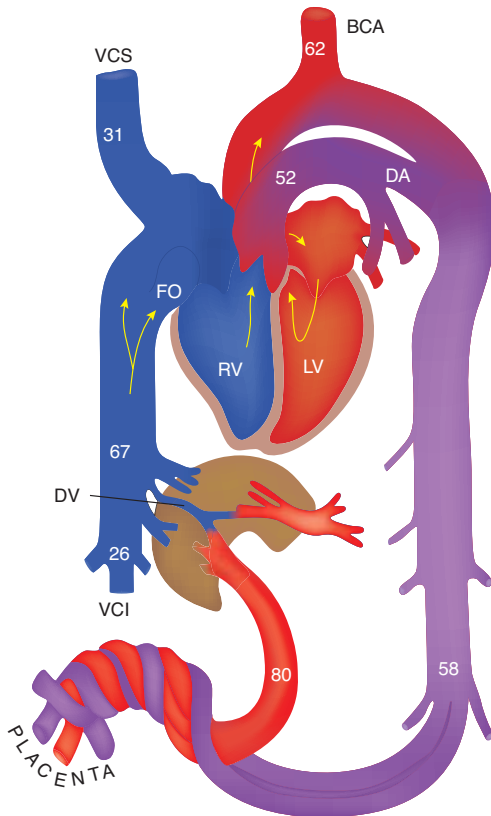


FIGURA 45-5 Diagrama da circulação fetal. O sangue oxigenado entra através da veia umbilical e passa pelo do duto venoso (DV), onde é diluído pelo sangue desoxigenado que retorna da veia cava inferior (VCI). O sangue oxigenado passa para o átrio direito, onde uma pequena quantidade de sangue passa através dos pulmões fetais, em decorrência da alta resistência vascular pulmonar. Parte da circulação passa através do forame oval (FO) diretamente para o átrio esquerdo, entrando então para a circulação fetal sistêmica. Outra porção não passa pelos pulmões, passando pela artéria pulmonar através do ducto arterioso (DA) de onde se dirige diretamente para a aorta. Os algarismos representam a saturação de oxigênio em vários pontos da circulação fetal. BCA, artéria braquiocefálica; VCS, veia cava superior. (Modificada de Meschia, G. Fetal oxygenation and maternal ventilation. *Clin Chest Med.* 2011;32 [1]:15-19.)

1. Os fluxos sanguíneos uterino e placentário dependem do DC e estão diretamente relacionados com a pressão de perfusão do útero. A diminuição da pressão de perfusão pode resultar de uma hipotensão materna secundária à hipovolemia, compressão aortocava ou redução da resistência sistêmica decorrente de anestesia geral ou do neuroeixo.
2. O aumento da pressão venosa uterina também pode diminuir a perfusão uterina (posicionamento supino com compressão da veia cava).
3. A fenilefrina é eficaz não apenas na prevenção da hipotensão, mas também está associada com uma menor acidose fetal e déficit de bases do que com o uso da efedrina.

B. Transferência de oxigênio

1. A curva de dissociação da oxi-hemoglobina fetal apresenta um desvio para a esquerda ($P_{50} = 19$ mmHg, maior afinidade ao oxigênio), e a curva de dissociação da oxi-hemoglobina materna apresenta um desvio para a direita ($P_{50} = 27$ mmHg, menor afinidade ao oxigênio).
2. Isso ocorre porque a Hb fetal não interage com o 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), facilitando a transferência de oxigênio para o feto (ver Figura 45-4).

IV. Monitorização da frequência cardíaca (FC) fetal. Após 25 semanas, a variabilidade da FC fetal é um sinal confiável de bem-estar. Na anestesia geral e com o uso de opioides e resfriamento materno, a perda da variabilidade da FC fetal pode não ser indicativa de acidemia fetal, mas sim um resultado da alteração anestésica do tônus autonômico. A bradicardia fetal é mais preocupante.

V. Manejo da dor

- A. Opioides sistêmicos, incluindo aqueles usados para a analgesia IV controlada pelo paciente, cruzam a placenta e podem reduzir a variabilidade da FC fetal (sem evidência de que isso possa ser danoso para o feto).
- B. Se o feto nasce prematuramente logo após a exposição a opioides maternos administrados por via sistêmica, pode ser necessária uma reversão com naloxona e/ou suporte respiratório.
- C. O controle da dor materna após uma cirurgia não obstétrica é de suma importância para o bem-estar materno e fetal.
 1. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser usados com cautela durante a gravidez (estão associados com o fechamento prematuro do ducto arterioso quando usados após a 30ª semana de gestação).
 2. O paracetamol geralmente é aceito como seguro na gravidez.

- D. Após a cirurgia, tanto a FC fetal como a atividade uterina devem ser avaliadas. O trabalho de parto prematuro pode ser manejado com fármacos tocolíticos adequados (medicamentos para a dor pós-operatória podem dificultar a percepção de contrações prematuras pela paciente).
- E. A profilaxia da trombose venosa deve ser instituída, a não ser que seja cirurgicamente contraindicada.

VI. Fisiologia fetal

A. **Características da circulação fetal** (ver Fig. 45-5). A circulação fetal caracteriza-se pela alta resistência vascular pulmonar (RVP), baixa RVS (incluindo a placenta) e um *shunting* cardíaco da direita para a esquerda através do forame oval e duto arterioso.

B. Transferência de fármacos

1. A concentração sanguínea materna de um fármaco normalmente é o principal determinante da quantidade de fármaco que, em última análise, atingirá o feto.
2. O alto peso molecular e a baixa solubilidade lipídica de fármacos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes resultam em uma transferência mínima desses fármacos através da placenta. A succinilcolina tem um peso molecular baixo, mas é altamente ionizada e, portanto, não cruza facilmente a placenta, a não ser quando administrada em doses muito grandes. Assim, durante a administração de um anestésico geral para a cesariana, o feto/RN não é paralisado.
3. Tanto a heparina quanto o glicopirrolato apresentam uma transferência placentária mínima, pois apresentam altas cargas.
4. A transferência placentária de agentes voláteis, benzodiazepínicos, anestésicos locais e opioides é facilitada pelo baixo peso molecular, pela carga neutra e pela lipofilicidade relativa destes fármacos.
5. O sangue fetal é mais ácido do que o sangue materno, e o pH mais baixo cria um ambiente no qual fármacos fracamente básicos, como os anestésicos locais, podem cruzar a placenta como uma molécula não ionizada e se tornam ionizados na circulação fetal (aprisionamento de íon). Durante o sofrimento fetal (pH mais baixo na circulação fetal), concentrações mais elevadas de fármacos fracamente básicos, como os anestésicos locais, podem ser aprisionadas. As concentrações elevadas de anestésicos locais na circulação fetal reduzem o tônus neuromuscular neonatal.

C. Função hepática fetal e metabolismo de fármacos

1. Embora a função hepática fetal ainda não esteja madura, os fatores da coagulação são sintetizados independentes da circulação materna. Esses fatores não cruzam a placenta, e suas concentrações séricas aumentam com a idade gestacional (IG).

2. A anatomia da circulação fetal ajuda a reduzir a exposição fetal a concentrações potencialmente elevadas de fármacos no sangue venoso umbilical. Aproximadamente 75% do sangue venoso umbilical passa através do fígado fetal, o que pode resultar em metabolismo significativo do fármaco pelo fígado fetal antes que o fármaco atinja o coração e cérebro fetal (metabolismo de primeira passagem).
3. Os fármacos que entram na veia cava inferior fetal através do ducto venoso são inicialmente diluídos pelo sangue livre de fármacos que retorna das extremidades inferiores fetais e das vísceras pélvicas do feto (estas características anatômicas da circulação fetal reduzem acentuadamente as concentrações plasmáticas de fármacos em comparação com as concentrações maternas).

VII. Toxicidade anestésica no feto

- A. Embora não haja nenhuma evidência clara para toxicidade específica de fármacos anestésicos em humanos, existem dados em animais (roedores e primatas) que sugerem que a exposição prolongada a fármacos para anestesia geral (anestésicos inalatórios, propofol, cetamina) pode induzir à apoptose neuronal inadequada, que está associada a anormalidades comportamentais de longa duração. As mudanças na prática não têm sido recomendadas na ausência de qualquer regime anestésico que tenha comprovado ser mais seguro do que os demais.
- B. De modo geral, o segundo trimestre é o preferido para intervenções cirúrgicas, pois grande parte da organogênese já ocorreu, e o risco de trabalho de parto prematuro é menor durante o terceiro trimestre.
 1. A monitorização das contrações é recomendada; e, em algumas situações, a supressão das contrações com magnésio é recomendada após a cirurgia.
 2. Como o impacto em longo prazo da anestesia geral sobre o feto é desconhecido, a anestesia regional é preferida quando essa anestesia é possível para o procedimento cirúrgico.

VIII. Neurofisiologia fetal

A. Dor fetal

1. A IG na qual o feto é capaz de sentir dor é bastante controversa. Fibras sensoriais ascendentes necessárias para a nocicepção estão disponíveis, e um reflexo funcional espinal está presente por volta da 20ª semana gestacional (Fig. 45-6).
2. O circuito funcional necessário para a percepção da dor provavelmente está presente entre a 20ª e a 30ª semanas gestacionais (considerar para decisões informadas sobre anestesia para cirurgia fetal).

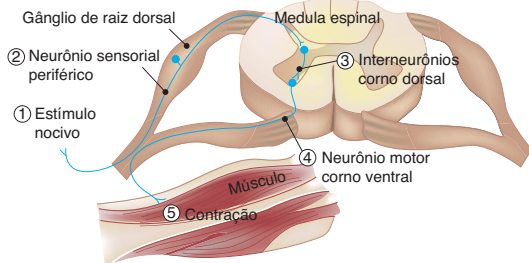
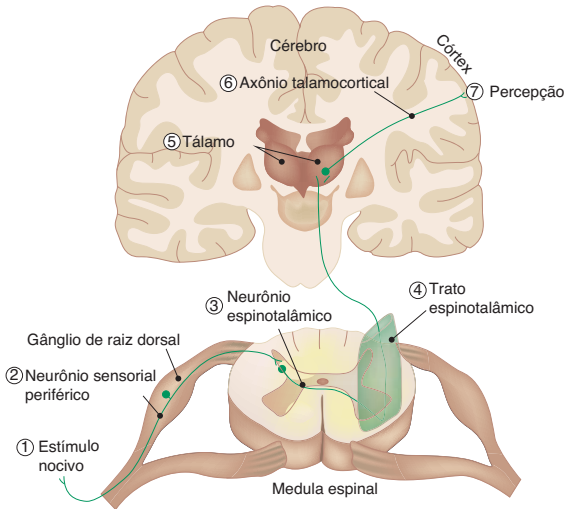
A Reflexo espinal**B Percepção da dor através do trato espinotalâmico**

FIGURA 45-6 Reflexo espinal e vias de percepção da dor. **A.** As respostas reflexas espinais a estímulos nocivos ocorrem precocemente no desenvolvimento fetal, antes que as conexões corticais estejam funcionando. **B.** Durante o desenvolvimento fetal posterior, um estímulo nocivo ativará um neurônio sensorial periférico que projeta para neurônios que formam o trato espinotalâmico. Esses neurônios, por sua vez, projetam para neurônios no tálamo. Os neurônios talâmicos projetam para neurônios na zona sublamina e córtex somatosensorial. Esta sequência é a base anatômica para a nocicepção, a sequência de eventos neuronais que levam à percepção consciente da dor. O circuito funcional necessário para a percepção da dor parece estar presente entre a 20ª e a 30ª semanas gestacionais. (Modificada de Lowery CL, Hardman MP, Manning N, et al. Neurodevelopmental changes in fetal pain. *Semin Perinatol.* 2007; 31:275-282.)

Fisiologia e farmacologia do idoso

- I. **Introdução.** Pacientes com mais de 65 anos de idade perfazem 13% da população dos Estados Unidos, ou 40.300.000 pessoas. Não é de surpreender que a variabilidade da fisiologia aumente durante a vida, resultando em aumento da variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica em indivíduos idosos (o resultado clínico é um aumento das reações adversas a fármacos em pacientes idosos). Os idosos e os recém-nascidos (RN) apresentam uma reserva fisiológica limitada.
- II. **O envelhecimento e o sistema cardiovascular.** A insuficiência cardíaca (IC) é a causa mais frequente de internação hospitalar em pacientes com mais de 65 anos de idade. É importante separar os efeitos cardiovasculares do envelhecimento daqueles decorrentes de doenças comuns com prevalência aumentada nos idosos (aterosclerose, hipertensão, diabetes melito [DM]) (Fig. 46-1). O declínio da função cardíaca, que ocorre com o envelhecimento em indivíduos idosos, parece estar relacionado, em parte, à redução da demanda funcional.
 - A. **Coração**
 1. O coração aumenta em tamanho durante o envelhecimento devido a uma hipertrofia ventricular concêntrica que ocorre em resposta ao aumento da pós-carga ventricular esquerda.
 2. A resposta da frequência cardíaca (FC) ao exercício vigoroso está diminuída (aumento do débito cardíaco [DC] em resposta ao exercício intenso está atenuado em aproximadamente 20 a 30%).
 3. A disfunção cardíaca durante o envelhecimento está em grande parte relacionada com o comprometimento da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE), com aumento da prevalência da IC diastólica exacerbada por várias doenças coexistentes (Tabela 46-1).
 4. A taquicardia e os intervalos diastólicos mais curtos estão associados com reduções acentuadas da pré-carga ventricular em idosos. A fibrilação atrial (FA) é um ritmo comum nos idosos.

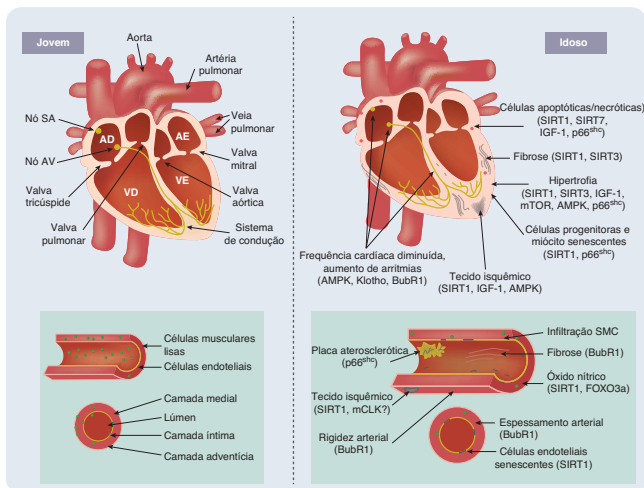


FIGURA 46-1 Alterações idade-dependentes dos tecidos cardiovasculares. O coração e a vasculatura passam por numerosas alterações durante o envelhecimento, resultantes de desregulação das vias de longevidade molecular, levando ao comprometimento da função. Alterações funcionais importantes incluem hipertrofia arterial, resultando em aumento da pós-carga, hipertrofia ventricular, resultando em aumento da pressão arterial sistólica, perda de células do sistema de condução elétrica, predispondo à arritmia, e perda da sensibilidade a catecolaminas, resultando em redução da frequência cardíaca máxima e da variabilidade da frequência cardíaca. (Adaptada de North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012;110[8]:1097-1108. Crédito da ilustração: Cosmocyte/Ben Smith.)

TABELA 46-1

Doenças associadas à disfunção diastólica comumente encontradas em idosos

Hipertensão arterial sistêmica
 DAC
 Cardiomiopatia
 Estenose aórtica
 FA
 Diabetes
 DRC

DAC, doença arterial coronariana; FA, fibrilação atrial; DCR, doença renal crônica.

A perda do *kick* atrial é particularmente mal tolerada pelos pacientes idosos.

5. Os eventos perioperatórios que reduzem o retorno venoso, como a hipovolemia, a ventilação com pressão positiva (VPP) e o aumento da capacitância venosa, podem ser acompanhados por reduções significativas do DC.
6. A dispneia no idoso pode indicar insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e/ou doença pulmonar.

B. Grandes vasos

1. As mudanças estruturais nos grandes vasos (alongados, tortuosos, dilatados, espessamento da íntima) são elementos importantes no processo de envelhecimento e contribuem significativamente com as alterações cardíacas relacionadas à idade.
2. Nos idosos, a onda de pulso é refletida para trás a partir da circulação periférica e aumenta a pressão sistólica. A pressão diastólica tende a ser mais baixa em idosos do que em indivíduos mais jovens (a pressão de pulso está aumentada, e a pós-carga ventricular esquerda está elevada).

C. Função endotelial. A disfunção endotelial relacionada à idade pode ser caracterizada como uma redução na capacidade do endotélio em dilatar ou contrair vasos sanguíneos em resposta a estímulos fisiológicos e farmacológicos.

D. Sistema de condução. No sistema de condução cardíaco, existem várias alterações estruturais e funcionais relacionadas com a idade (nó sinoatrial, nó atrioventricular e feixes de condução também são infiltrados por tecido fibroso e gorduroso). Essas alterações são responsáveis pela maior incidência de bloqueio cardíaco, de primeiro e segundo grau, da síndrome do nó sinoatrial (*sick sinus syndrome*) e de FA nos idosos.

E. Respostas cardiovasculares autônomas e integradas

1. O envelhecimento está associado com um aumento da entrada de norepinefrina na circulação e com uma recaptação deficiente de catecolaminas nas terminações nervosas (concentração de norepinefrina circulante elevada é comum, gerando um aumento crônico da ocupação do receptor adrenérgico).
2. A resposta cardiovascular ao aumento da estimulação adrenérgica é atenuada pela regulação para baixo da sinalização do pós-receptor e redução da resposta contrátil do miocárdio. O número de receptores β -adrenérgicos está diminuído no miocárdio dos idosos.
3. A regulação para baixo do receptor é responsável pelo declínio da FC máxima durante o exercício relacionada com a idade.
4. A hipotensão ortostática é comum nos idosos e está associada à síncope, a quedas e a declínio cognitivo. O comprometimen-

TABELA 46-2**Eventos intrínsecos e extrínsecos que influenciam o sistema respiratório durante o envelhecimento**

Intrínsecos ao processo de desenvolvimento	Ambientais, comportamentais e relacionados à doença
Redução do calibre bronquiolar	Poluição industrial e ambiental
Redução da área de superfície alveolar	Tabagismo
Aumento do conteúdo de colágeno no pulmão	Falta de condicionamento geral
Redução do conteúdo de elastina no pulmão	Doença coexistente
Cifoscoliose	
Aumento da rigidez do arcabouço torácico	
Redução da força diafragmática	

to dos reflexos barorreceptores e a vasoconstrição periférica atenuada são parcialmente responsáveis.

- F. **Pré-condicionamento anestésico e isquêmico no coração envelhecido.** Em certas circunstâncias, a exposição a anestésicos voláteis (pré-condicionamento anestésico) ou episódios breves de isquemia (pré-condicionamento isquêmico) pode aumentar a tolerância à isquemia subsequente, melhora da função cardíaca e redução do tamanho do infarto. O pré-condicionamento anestésico e isquêmico pode estar acentuadamente atenuado nos idosos, explicando potencialmente a dificuldade de traduzir os resultados pré-clínicos promissores para o tratamento.

III. O envelhecimento e o sistema respiratório (Tabelas 46.2 e 46-3). Uma reserva respiratória diminuída pode ser revelada por doença, cirurgia, anestesia e outros eventos perioperatórios. Doenças respiratórias comuns e os efeitos do tabagismo e da poluição ambiental frequentemente exacerbam o declínio da função respiratória com o envelhecimento (a previsão e melhoria de seus efeitos têm uma importância fundamental para o manejo anestésico em idosos, uma vez que complicações respiratórias pós-operatórias resultam em 40% dos óbitos perioperatórios em pacientes com mais de 65 anos de idade).

A. Mecânica e arquitetura do sistema respiratório

1. A parede torácica se torna menos complacente com o avançar da idade, provavelmente devido a alterações do esqueleto torácico e à redução da mobilidade das articulações costovertebrais (produzindo um comprometimento funcional restritivo).

TABELA 46-3**Consequências funcionais de eventos intrínsecos e extrínsecos que influenciam o sistema respiratório durante o envelhecimento**

Redução do recolhimento elástico dos pulmões
 Aumento da complacência pulmonar
 Redução da capacidade de difusão do oxigênio
 Fechamento prematuro da via aérea causando uma discrepância V/Q e um aumento do gradiente de oxigênio alveolar-para-arterial
 Fechamento de pequenas vias aéreas e aprisionamento de gás
 Redução das taxas de fluxo expiratórias

V/Q, ventilação/perfusão.

2. O diafragma e os músculos abdominais assumem um papel maior na respiração corrente (a função diafragmática diminui com a idade, predispondo os idosos à fadiga respiratória quando é necessário aumentar significativamente a ventilação-minuto [V_M]).

B. Volume e capacidade pulmonar

1. **Capacidade vital (CV)** é o volume gerado quando uma inspiração máxima é seguida por uma expiração máxima. Existe uma perda progressiva da CV com a idade.
2. **Volume residual (VR)**. O VR é o volume remanescente nos pulmões após uma expiração máxima. O envelhecimento está associado com um aumento progressivo do RV de até 10% por década (Fig. 46-2).
3. **Capacidade pulmonar total (CPT)** é a soma do VR e da CV (permanece relativamente constante com o envelhecimento).
4. **Capacidade residual funcional (CRF)**. A CRF é o volume remanescente nos pulmões ao final de uma expiração normal. O envelhecimento está associado a um aumento progressivo da CRF que ocorre como resultado da redução da força de recolhimento elástico dos pulmões.
5. **Capacidade de fechamento**
 - a. O fechamento da via aérea pode ocorrer em pequenas vias aéreas (< 1 mm) cujo calibre é determinado por suas pressões transmuralis.
 - b. Nos idosos, o fechamento da via aérea ocorre em aproximadamente 40% da CV, refletindo volumes pulmonares que excedem a CRF. O comprometimento da troca gasosa decorrente do *shunting* nas regiões de fechamento da via aérea é típico nos idosos durante a respiração corrente normal. A

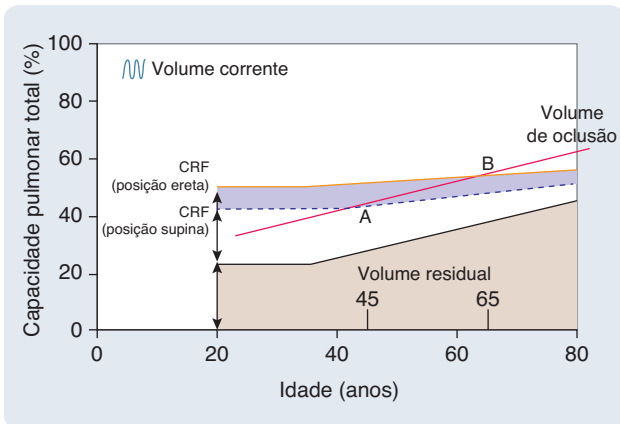


FIGURA 46-2 Efeito do envelhecimento sobre os volumes pulmonares. A capacidade residual funcional (CRF) aumenta com a idade como um resultado do aumento do volume residual (VR). O volume de oclusão também aumentará com a idade e excede a CRF na posição ereta por volta dos 65 anos de idade e na posição supina aos 45 anos de idade. Essas alterações levam a uma discrepância entre a ventilação/perfusão e *shunt*, resultando em uma PO_2 reduzida com a idade. (Modificada de Sprung J, Gajic O, Warner DO. Review article: age related alterations in respiratory function—anesthetic considerations. *Can J Anaesth*. 2006;53[12]:1244-1257).

posição supina aumenta a probabilidade de fechamento da via aérea durante a respiração corrente normal.

6. **Fluxo expiratório.** Com a idade, existe um declínio progressivo do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) e da capacidade vital forçada (CVF), e esse declínio independe de tabagismo ou exposição ambiental.
7. **Capacidade de difusão e gradiente de oxigênio alveolar-para-arterial.** A eficiência da troca gasosa declina com a idade como resultado de um aumento do *shunting* intrapulmonar e redução da capacidade de difusão pulmonar (o resultado é um declínio linear na pressão parcial arterial de oxigênio [PaO_2] de repouso em supino entre a idade adulta e os 65 anos de idade) (Fig. 46-3).
8. **Reflexos protetores na via aérea superior.** A eficácia da tosse está reduzida em idosos em decorrência da redução da sensibilidade reflexa e do comprometimento da função muscular. A

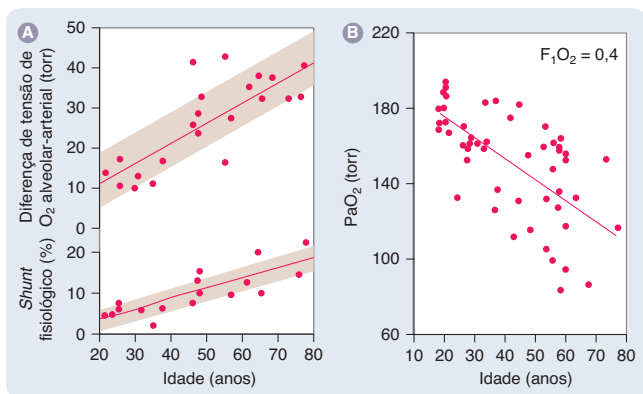


FIGURA 46-3 Efeito do envelhecimento sobre a troca gasosa. A. A alteração na tensão de oxigênio alveolar/arterial com a idade (fração de *shunt* ou porcentagem de *shunt*). B. Relação da PO_2 com a idade durante a respiração espontânea de 40% de oxigênio e 60% de óxido nítrico com anestesia geral com enflurano. (Modificada de Wahba WM. Influence of aging on lung function – clinical significance of changes from age twenty. *Anesth Analg*. 1983; 62:764-776).

atenuação do reflexo da tosse está associada a um aumento da incidência de pneumonia aspirativa.

9. Controle da respiração, quimiorreceptores e respostas integradas

- O aumento na FC e na V_M em resposta a elevações da pressão parcial arterial de gás carbônico ($PaCO_2$) ou reduções da PaO_2 está bastante atenuado nos idosos.
- Esses importantes reflexos protetores são atenuados ainda mais por meio da administração de opioides e fármacos sedativos/hipnóticos. Os idosos têm um risco particular de depressão respiratória, com risco para a vida no período perioperatório.

- Comprometimento respiratório durante o sono.** A incidência de distúrbios respiratórios durante o sono aumenta com a idade, especialmente em homens (estima-se que ~20% dos idosos apresentam apneia obstrutiva do sono clinicamente significativa). A apneia obstrutiva do sono dobra o risco de *delirium* pós-operatório nos idosos.

TABELA 46-4**Fatores associados com redução das temperaturas centrais de repouso em idosos**

Doença neurológica
Diabetes
Baixo peso corporal
Falta de autossuficiência
Consumo de menos do que duas refeições por dia
Tabagismo
Consumo de álcool

IV. Termorregulação nos idosos. Nos idosos, a hipertermia e a hipotermia são pouco toleradas, e o frio extremo, bem como o estresse por calor estão associados com aumento da mortalidade em comparação com indivíduos mais jovens (não está claro se a maior suscetibilidade ao estresse térmico está relacionada ao envelhecimento em si ou a condições socioeconômicas subjacentes, aptidão física geral, níveis de atividade e efeitos de doenças coexistentes em idosos).

A. **Temperatura central de repouso** (Tabela 46-4)

B. **Resposta ao estresse por frio**

1. O envelhecimento está associado com respostas vasoconstritoras atenuadas ao frio. A incapacidade de conservar eficientemente o calor nos idosos está exacerbada devido à redução da massa muscular esquelética relacionada à idade.
2. A resposta atenuada ao estresse por frio nos idosos é reduzida ainda mais por meio da anestesia geral ou regional. A hipotermia perioperatória é muito provável no paciente idoso, a não ser que sejam tomadas medidas ativas para manter a normotermia.

V. Função gastrointestinal no idoso

A. **Fígado.** O envelhecimento está associado a uma redução da massa hepática e do fluxo sanguíneo hepático, mas a função metabólica hepatocelular parece estar relativamente bem preservada durante a vida. Como o metabolismo de primeira passagem está reduzido, a biodisponibilidade oral do propanolol e labetalol está aumentada nos idosos. Por outro lado, pró-fármacos, como inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) enalapril, requerem a ativação pelo fígado antes de exercerem seus efeitos farmacológicos, e a biodisponibilidade desses fármacos pode estar diminuída nos idosos.

TABELA 46-5**Fatores que predispoem a um aumento da incidência de doença de refluxo gastroesofágico nos idosos**

Aumento da prevalência de hérnia de hiato por deslizamento
Encurtamento do segmento intra-abdominal no esfíncter esofágico inferior
Comprometimento da depuração do ácido de refluxo
Uso de medicamentos que reduzem a pressão do esfíncter esofágico inferior
Redução da pressão do peristaltismo esofágico

B. Fisiologia gastroesofágica

1. O esvaziamento gástrico de material sólido parece ser relativamente normal na população idosa sadia, mas o esvaziamento gástrico de líquidos pode estar retardado em comparação com indivíduos mais jovens.
2. O esvaziamento de líquidos e sólidos comumente está retardado na presença de certas doenças coexistentes que são comuns na idade mais avançada, como a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (Tabela 46-5).
3. Os sintomas típicos de DRGE observados na população mais jovem (azia e regurgitação) são menos frequentes nos idosos, dificultando o diagnóstico. Diversos medicamentos comumente prescritos para populações idosas predispoem à DRGE, pois reduzem o tônus do esfíncter esofágico inferior (Tabela 46-6).

VI. Função renal nos idosos

- A. O envelhecimento é acompanhado de redução da população de néfrons corticais e redução da massa renal. O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG) diminuem com a idade.
- B. Independentemente do declínio significativo da TFG com a idade, a concentração sérica de creatinina (Cr) aumenta minimamente,

TABELA 46-6**Medicamentos comumente administrados a idosos e que reduzem o tônus do esfíncter esofágico inferior, predispondo ao refluxo gastroesofágico**

Anticolinérgicos
Antidepressivos
Nitratos
Bloqueadores do canal de cálcio
Teofilina

TABELA 46-7**Fatores que parecem ser responsáveis pela redução significativa da massa muscular magra que ocorre durante o envelhecimento**

Redução da inervação de neurônio motor
Diminuição da atividade física
Desvio endócrino em direção ao catabolismo (redução da secreção do fator de crescimento 1 semelhante à insulina)
Redução da secreção de androgênios (testosterona e estrogênio)
Redução da ingestão calórica total
Redução do consumo de proteínas e síntese proteica
Mediadores inflamatórios e citocinas (IL-1 e IL-6, TNF)

TNF, fator de necrose tumoral; IL-1 e IL-6, interleucina 1 e 6.

porque também existe uma redução da massa muscular esquelética associada à idade.

- C. A resposta renal ao estresse perioperatório comum pode ser insuficiente para manter a homeostasia.
- D. Os idosos têm um risco maior para desidratação e sobrecarga de água livre em decorrência do comprometimento das respostas renais.

VII. Massa muscular esquelética e envelhecimento

- A. O envelhecimento está associado a um declínio significativo do desempenho neuromuscular (causando incapacidade funcional e perda da independência). O declínio neuromuscular resulta predominantemente da perda da massa muscular esquelética, que diminui aproximadamente 40% entre os 20 e 60 anos de idade (sarcopenia) (Tabela 46-7).
- B. A diminuição da massa muscular esquelética tem implicações significativas para o paciente idoso no período perioperatório (Tabela 46-8).

TABELA 46-8**Consequências funcionais perioperatórias da perda de massa muscular esquelética que normalmente acompanha o envelhecimento**

Comprometimento da mobilização pós-operatória e deambulação
Redução da eficácia da tosse
Redução da termogênese por calafrios
Alteração na deposição de fármacos
Redução da reserva funcional neuromuscular
Recuperação e internação prolongada

VIII. Neurofisiologia do envelhecimento

- A. Os idosos demonstram maior sensibilidade aos benzodiazepínicos, aos opioides e aos fármacos anestésicos voláteis. A concentração alveolar mínima (CAM) de fármacos anestésicos voláteis potentes está diminuída em aproximadamente 25% aos 80 anos de idade em comparação com valores CAM obtidos aos 40 anos de idade.
- B. Talvez em função de uma reserva neurológica limitada, os idosos correm o risco de *delirium* pós-operatório e disfunção cognitiva pós-operatória, que são fortes fatores de risco para a mortalidade.
 - 1. O *delirium* pós-operatório é igualmente comum após anestesia regional e geral, ao passo que a disfunção cognitiva pós-operatória pode ser mais comum após a anestesia geral.
 - 2. Embora a disfunção cognitiva pós-operatória seja um fator de risco para a mortalidade precoce, ela não é um fator de risco para a demência.

IX. Dor e envelhecimento

- A. A dor faz parte da vida diária de muitos pacientes idosos, e cerca de 50% dos pacientes com mais de 70 anos de idade relatam dor crônica.
- B. Como uma regra geral, os pacientes idosos são mais sensíveis a opioides. A morfina e a meperidina têm metabólitos ativos que se acumulam nas pessoas idosas. A morfina é metabolizada em dois metabólitos através da glucuronidação: morfina-3-glucuronídeo e morfina-6-glucuronídeo se acumularão mais em pacientes idosos, necessitando de redução na dose de morfina administrada cronicamente.

Fisiologia e farmacologia da ressuscitação

I. Introdução

- A. Para muitas pessoas, o termo *ressuscitação* significa ressuscitação da parada cardíaca, de modo que o termo *ressuscitação cardiopulmonar* e seu acrônimo “RCP” atualmente são amplamente usados não apenas por profissionais de cuidados à saúde, mas também por leigos. Visando a melhorar o resultado final da parada cardíaca, o American College of Cardiology, American Heart Association e muitas outras organizações se uniram para educar os profissionais de saúde e leigos sobre como ressuscitar pacientes que tiveram uma parada cardíaca.
- B. Comum a todos os cenários de reanimação e o verdadeiro mecanismo por meio do qual os pacientes morrem é a liberação inadequada de oxigênio aos tecidos (isquemia cardíaca e cerebral se o paciente não for ressuscitado em tempo hábil e de forma eficaz).
 - 1. Durante a taquicardia ventricular (TV), a fibrilação ventricular (FV) ou assistolia, o débito cardíaco (DC) cai para zero, assim como a oferta de oxigênio para os tecidos.
 - 2. Durante o choque hemorrágico, os níveis de hemoglobina (Hb) diminuem, o conteúdo de oxigênio arterial e o DC caem em decorrência da redução do volume intravascular, resultando em redução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VE).
 - 3. Durante a apneia, independentemente de sua causa, e com a queda da capacidade residual funcional (CRF) dos pulmões, a quantidade de oxigênio disponível para se ligar à Hb diminui, resultando, também, em diminuição constante da liberação de oxigênio e, eventualmente, morte celular.

II. Fisiopatologia

- A. Com base estritamente nos subprodutos das reações químicas envolvidas, o metabolismo anaeróbico do piruvato leva à produção de

quatro moléculas de trifosfato de adenosina (ATP), ao passo que o metabolismo do piruvato na presença de O_2 pode potencialmente produzir 38 moléculas de ATP.

1. Em longo prazo, o metabolismo anaeróbico é insuficiente para produzir moléculas de ATP suficientes para manter a integridade celular. Na ausência de oxigênio, as células morrem a uma taxa variável, dependendo de sua taxa metabólica (Fig. 47-1).
 - a. Caracteristicamente, os neurônios são mais sensíveis à falta de O_2 e desenvolverão lesões irreversíveis dentro de 3 a 5 minutos; os miócitos e os hepatócitos, por sua vez, sobrevivem de 1 a 2 horas na ausência de O_2 ; as células musculares podem sobreviver durante várias horas.
 - b. Por meio da redução da taxa metabólica, a hipotermia pode prolongar o período isquêmico “seguro”. Os neurônios, por exemplo, reduzem sua taxa metabólica em aproximadamente 7% a cada redução de $1^\circ C$ da temperatura.

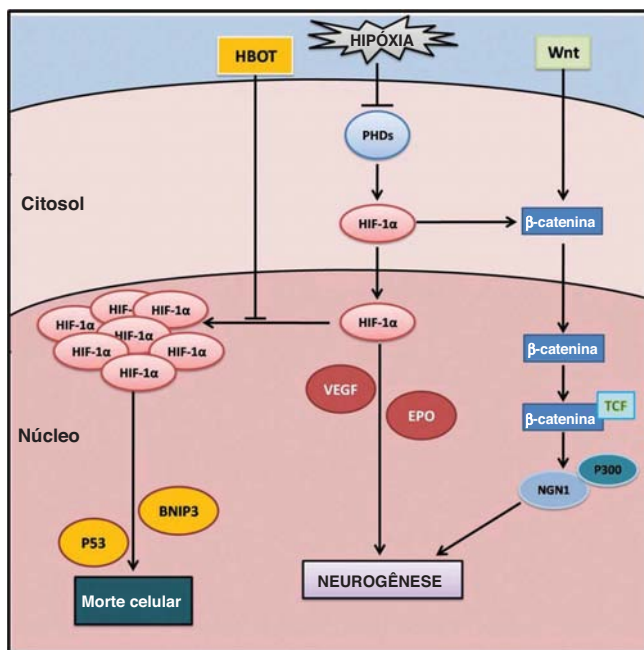


FIGURA 47-1 Eventos desencadeados pela hipóxia, levando à morte celular. HBOT, terapia com oxigênio hiperbárico (do inglês *hyperbaric oxygen therapy*).

- B. Embora a temperatura tenha um impacto sobre a capacidade de sobrevivência de células isquêmicas, o tempo é o fator que afeta mais diretamente a reversibilidade da isquemia e que nela atua – o tempo de isquemia segura.
 - 1. Independentemente de todos os demais fatores, o número de minutos nos quais a função cardíaca está suspensa, a quantidade de tempo em que a concentração de Hb está abaixo de 6 a 7g/dL, ou a duração da apneia ou asfixia correlaciona-se com a morbidade e mortalidade.
 - 2. O efeito da duração da parada sobre a capacidade de sobrevivência sugere que a mortalidade aumenta de 8 a 10% para cada minuto no qual não houve DC.
- C. A partir de uma perspectiva fisiológica, o fator mais vital para determinar o resultado final é a restauração oportuna da função cardíaca, pulmonar e hemostática normal. Os fármacos desempenham papel limitado, mas muito importante, no retorno das funções citadas em determinadas circunstâncias.

III. Parada cardíaca

- A. As taquiarritmias ventriculares são responsáveis por muitas paradas cardíacas (6 a 14% das vezes não podem ser identificadas lesões estruturais do coração).
 - 1. Se nenhuma causa estrutural puder ser identificada, os indivíduos que apresentam um intervalo QT prolongado correm risco maior para desenvolver TV polimórfica (*torsade de pointes*), especialmente se estiverem recebendo certos fármacos que são conhecidos por prolongar o QT.
 - a. Mutações em genes que codificam canais iônicos que podem gerar o potencial de ação cardíaco foram identificados em pacientes com a síndrome do QT longo.
 - b. A capacidade de um fármaco de precipitar uma taquiarritmia maligna está relacionada não apenas com o próprio fármaco, mas também com a dose, suas interações medicamentosas, fatores genéticos, sexo do paciente, além do tipo e gravidade da doença cardíaca pré-existente.
- B. A fibrilação ventricular (FV) é a causa da maioria das demais instâncias de parada cardíaca súbita (a verdadeira incidência da arritmia precipitante é desconhecida, porque a maioria das paradas cardíacas súbitas ocorre fora do hospital e geralmente desaparece antes que o ritmo possa ser avaliado).
- C. Independentemente da etiologia do colapso cardíaco, para o sucesso da ressuscitação, a RCP deve começar o mais rápido possível.

1. Os melhores resultados são obtidos quando o coração é desfibrilado nos primeiros 4 minutos após a parada cardíaca, durante a fase elétrica.
2. Nos pacientes com retorno à circulação espontânea (ROSC, do inglês *return of spontaneous circulation*), o entusiasmo sobre a capacidade da hipotermia em atenuar a lesão neurológica foi atenuado por um estudo mais recente e bem executado que não demonstrou melhora no resultado neurológico com a hipotermia (33 °C versus 36 °C).
3. Depois que os pacientes entram na fase metabólica, decorridos 10 minutos de parada cardíaca não tratada, as chances de uma recuperação significativa são pequenas.

D. Choque hemorrágico

1. Em pacientes que apresentam lesão traumática, a hemorragia é responsável por 30 a 40% dos óbitos. Desses, a maioria ocorre antes que os pacientes cheguem ao hospital. Dentre os pacientes traumatizados que chegam ao hospital, a mortalidade nas primeiras horas está correlacionada com a ressuscitação inadequada e a presença de coagulopatia.
2. As melhorias no controle precoce da hemorragia e ressuscitação e a prevenção e tratamento agressivo da coagulopatia parecem ter o maior potencial para melhorar os resultados finais em pacientes com trauma grave.

E. Parada respiratória

1. Parada respiratória e parada cardíaca são distintas, mas, quando não tratadas, uma leva inevitavelmente à outra. Existem inúmeras etiologias para a parada respiratória, e a parada respiratória por si só implica qualquer processo que inibe a liberação de oxigênio suficiente para a mitocôndria para manter o metabolismo aeróbio.
 - a. Os centros respiratórios no tronco cerebral podem ser lesionados por um ferimento penetrante, por aumento da pressão intracraniana (PIC) decorrente de infecção ou por hemorragia intraventricular. Mesmo um trauma craniano contuso com força suficiente pode produzir um resultado semelhante.
 - b. Um grande número de fármacos pode deprimir os centros respiratórios, mais notavelmente opioides, sedativos e hipnóticos. Esses fármacos podem deprimir a ventilação ou provocar apneia completa, mesmo em baixas doses em pacientes portadores de apneia central do sono, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e hipercarbia e em pacientes geriátricos com condições comórbidas.
 - c. É um fato que os opioides deprimem a ventilação, porém alguns usaram essa relação para justificar a não adminis-

tração de opioides a pacientes com DPOC grave no final de suas vidas.

2. Seja qual for a causa da parada respiratória, a morte não ocorre imediatamente.
 - a. A Hb no sangue circulante carrega oxigênio suficiente para a manutenção do metabolismo aeróbio durante 1 a 3 minutos.
 - b. Além disso, existe O_2 que já entrou nos pulmões (capacidade residual funcional) suficiente para atender às demandas metabólicas durante algum tempo.
 - c. Aos 3 a 4 minutos de apneia completa, a evidência de isquemia tissular torna-se aparente; e após mais de 5 minutos, ocorrem danos irreversíveis, especialmente no cérebro. A parada cardíaca ocorrerá logo a seguir, a menos que a oxigenação e a ventilação sejam imediata e rapidamente restauradas.

IV. Farmacologia

- A. **Ressuscitação cardiopulmonar.** O objetivo principal quando se reanima um paciente com parada cardíaca é o ROSC, o que é mais facilmente alcançado por meio de compressões torácicas eficazes feitas imediatamente por um espectador, e se o paciente apresentar FV, a aplicação de tratamento de eletrochoque para desfibrilar o coração. Se estas manobras não restaurarem a função cardíaca e um profissional qualificado esteja presente, a terapia medicamentosa demonstrou aumentar a taxa de ROSC. Embora os fármacos atualmente recomendados para o suporte cardíaco avançado melhorem a probabilidade de ROSC, nenhum deles melhorou o resultado a longo prazo.

B. Epinefrina

1. Quando administrada por via intravenosa (IV) durante uma parada cardíaca, a epinefrina parece aumentar o ROSC primariamente através da ligação e ativação de receptores α -adrenérgicos. A ativação desses receptores situados nas vênulas da periferia aumenta o retorno venoso para o coração, permitindo que as compressões torácicas melhorem o aumento do DC.
2. Do lado arterial, a vasoconstrição causada pela ativação de um receptor α contrai o sistema arterial periférico, centralizando ainda mais a circulação para perfundir órgãos vitais com maior necessidade de oxigênio. Supõe-se que o aumento do DC com aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) melhore o fluxo sanguíneo arterial coronário e da artéria carótida.
3. Por meio da ativação dos β -receptores cardíacos, a epinefrina aumenta ainda mais o DC.
4. A epinefrina, muitas vezes, demonstrou melhorar o ROSC quando administrada a pacientes em parada cardíaca, mas sem melhora dos resultados gerais.

5. Se os efeitos da epinefrina são atribuídos a seu efeito sobre os receptores α -adrenérgicos, então os fármacos com uma receptividade ainda maior a receptores podem ser indicados, embora os estudos da epinefrina comparada com norepinefrina ou fenilefrina durante parada cardíaca com RCP não mostrem qualquer benefício com fármacos ainda mais receptor-específicos.
 6. As diretrizes mais recentes da American Heart Association recomendam 1 mg de epinefrina administrada IV, ou através de injeção intraóssea a cada 3 a 5 minutos, com reconhecimento do fato de que, embora possa haver ROSC, não existem estudos prospectivos controlados randomizados que demonstrem uma melhoria no resultado final.
- C. **A vasopressina** (hormônio antidiurético), quando administrada IV, distribui-se rapidamente a partir do plasma para o líquido extracelular, exercendo seus efeitos em apenas alguns minutos. As diretrizes atuais da American Heart Association para os cuidados de apoio cardíaco determinam que a vasopressina (40 unidades) pode ser administrada por IV ou intraóssea (IO), em vez da primeira ou segunda dose de epinefrina.
- D. **Amiodarona**
1. A amiodarona é o segundo tratamento farmacológico (após epinefrina ou vasopressina) em pacientes que apresentam FV refratária à desfibrilação elétrica (300 mg ou 5 mg/kg).
 2. A American Heart Association recomendou a amiodarona para o tratamento da FV refratária ou TV sem pulso.
 3. Os efeitos adversos sobre a função da glândula tireoide são observados apenas em pacientes que são tratados com o fármaco em alta dose durante longos períodos de tempo, e não em pacientes que recebem 1 ou 2 doses do fármaco durante parada cardíaca súbita.

V. Hemorragia

- A. A intervenção mais urgente na hemorragia é cessar o sangramento ainda em campo através da aplicação de um torniquete em uma extremidade; ou, se houver hemorragia interna maciça, transportar o paciente o mais rapidamente possível para um hospital de trauma nível I e levá-lo do pronto socorro diretamente para a sala de cirurgia.
- B. **O ácido tranexâmico** é um antifibrinolítico que pode ser administrado a pacientes de trauma (também usado comumente na hemorragia maciça durante cirurgia de câncer, remoção de placenta invasiva ou em grandes cirurgias ortopédicas).

- VI. **Oxigenação/ventilação.** Em pacientes com insuficiência pulmonar ou parada respiratória, a imediata ventilação assistida e oxigenação é a intervenção com maior probabilidade de aumentar as chances de sobrevivência. A parada respiratória secundária a um opioide é revertida com a naloxona. O flumazenil antagoniza a parada respiratória secundária ou fomentada por uma *overdose* de benzodiazepínicos.
- VII. **Resumo.** Em pacientes com parada cardíaca, a desfibrilação nos primeiros 3 minutos e RCP/desfibrilação durante os próximos 5 a 7 minutos levam aos melhores resultados. Em pacientes com hemorragia profunda, o controle imediato da hemorragia e a infusão de hemácias têm o maior impacto sobre o resultado final. Em pacientes com parada pulmonar ou respiratória, a ventilação assistida imediata e a oxigenação são a intervenção com maior probabilidade de aumentar as chances de sobrevivência.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

ÍNDICE DE MEDICAMENTOS

Nota: Os números de página seguidos por *f* indicam figuras; números de página seguidos por *t* indicam tabelas.

α -metildopa, 73*t*
3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 78*t*
5-fluorouracil (5-FU), 687*t*, 699-700
5-FU. *Ver* 5-fluorouracil

A

Acarbose, 636*t*
Acebutolol, 379*f*, 381*t*, 418*t*, 428-429
Acetato de megestrol, 694*t*
Acetazolamida, 436-437
Acetoexamida, 636*t*, 638*t*, 639
Ácido acetilsalicílico (Aspirina), 192*t*, 195
Ácido clavulânico, 671
Ácido épsilon-aminocaproico (AEAC), 523
Ácido nalidixico, 668*t*
Ácido nicotínico. *Ver* Niacina
Ácido tranexâmico (TXA), 523, 766
Acilaminopenicilinas, 671
Acrivastina, 584*t*
ACTH. *Ver* Hormônio adrenocorticotrófico
Adenosina, 422*t*, 434-435
AEAC. *Ver* Ácido épsilon-aminocaproico
Agentes alquilantes, 685*t*-686*t*, 695-698, 696*t*
Agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), 640
Alcaloides da vinca, 691*t*, 706
Álcoois, 679
Aldosterona, 196*t*, 645*t*
Alemtuzumabe, 707
Alfentanila, 27*f*, 29*f*, 30*t*, 31*f*, 32*f*, 157, 158*t*, 159*f*, 165*t*, 168*f*, 171
Almitrina, 265
Alprazolam, 136
Amicacina, 674
Amilorida, 443-444
Aminofilina, 485*t*, 724*t*
Aminoglicosídeos, 667*t*, 674-675
Aminoglutetimida, 693*t*
Amiodarona, 418*t*, 420, 421*t*, 422*t*, 423, 429-432, 430*f*, 766
Amitriptilina, 710*t*
Amlodipina, 393*t*, 400
Amoxapina, 710*t*

Amoxicilina, 670
Ampicilina, 661*t*, 670
Ampofol. *Ver* Propofol
Amrinona (Inamrinona), 373, 373*f*
Anastrozol, 693*t*
Androgênios, 658, 707
Anestésicos locais, 21-22, 37
Anfetamina, 73*t*, 78*t*
Ansiolíticos, 119, 720, 722
Antiandrogênios, 693*t*, 707
Anticonvulsivantes, 723-724
Anticorpos monoclonais, 693*t*, 707
Antidepressivos tricíclicos, 73*t*, 573*t*, 710*t*, 710*t*-711*t*, 713-716
Antiestrogênios, 692*t*, 707
Antimetabólitos, 687*t*-689*t*, 698-701
Antipsicóticos, 724-725, 726*t*, 727-728
Antracenedionas, 690*t*
Antraciclina, 689*t*-690*t*
Aprepitanto, 577*t*
Aprotinina, 523
Arformoterol, 483*t*
Arginina-vasopressina (AVP), 655
Aspirina. *Ver* Ácido acetilsalicílico
Atenolol, 379*f*, 381*t*, 385
Atorvastatina, 447-450, 450*t*
Atracúrio, 238, 238*t*, 239*t*, 240*t*, 241
Atropina, 74*t*, 144*t*, 372, 483*t*, 484, 577*t*, 578
Avitene, 526
AVP. *Ver* Arginina vasopressina
Azelaína, 584*t*
Azitromicina, 592, 593*f*, 675
Aztreonam, 661*t*, 673-674

B

Bacitracinas, 678
Baclofeno, 265
Barbitúricos, 21
Beclometasona, 485*t*
Benserazida, 263
Benzalcônio, 680-681
Benzisoxazol, 726*t*
Benzocaína, 210
Benzodiazepínicos, 265, 720, 722

Betametasona, 196*t*, 645*t*, 646, 647*f*
 Betaxolol, 379*f*, 381*t*, 386
 Bicalutamida, 693*t*
 Bicarbonato de sódio, 210
 Bifosfonados, 653
 Biguanidas, 636*t*
 Bisoprolol, 382*t*, 386
 Bleomicina, 691*t*, 703-705, 704*f*, 705*t*
 Bremazocina, 158*t*
 Bretilio, 73*t*, 418*t*, 433
 Budesonida, 485*t*
 Bumetanida, 440-441
 Bupivacaína, 37, 200*f*, 201*t*-202*t*, 203, 208, 213
 Buprenorfina, 158*t*, 176*f*
 Bupropiona, 710*t*, 712
 Buserelina, 694*t*
 Buspirona, 722
 Busulfan, 685*t*, 697
 Butirofenonas, 262, 579, 726*t*, 729-731, 730*f*
 Butorfanol, 158*t*, 176*f*, 177

C

Cafeína, 265
 Calcitonina, 653
 Camptotecinas, 691*t*
Cannabis, 731-732
 Carbacol, 73*t*
 Carbamazepina, 249-250, 251*t*, 253*t*, 256*t*, 258, 724*t*
 Carbenicilina, 670-671
 Carbidopa, 263
 Carbimazol, 641
 Carboplatina, 687*t*
 Carboxipenicilinas, 670-671
 Carmustina, 686*t*, 697
 Carvedilol, 382*t*, 393
 CCPs. *Ver* Concentrados de complexo de protrombina
 Cefalosporinas, 659-660, 667*t*, 671-673
 Cefalotina, 672-673
 Cefamandol, 673
 Cefazolina, 659, 661*t*, 673
 Cefixima, 673
 Cefotaxima, 661*t*, 673
 Cefotetana, 661*t*
 Cefoxitina, 673
 Ceftriaxona, 661*t*, 673
 Cefuroxima, 661*t*
 Celecoxibe (Celebrex), 192*t*
 Cetamina, 37, 121*t*, 138-142, 140*t*, 184-185, 198, 486-487, 486*t*, 489

Cetilpiridínio, 680-681
 Cetoconazol, 589*t*
 Cetoprofeno, 191*t*
 Cetorolaco, 189*t*
 Ciclesonida, 485*t*
 Ciclobenzaprina, 266
 Ciclofosfamida, 685*t*, 695-696, 696*t*
 Ciclopropano, 83*f*
 Cimetidina, 585*t*, 586
 Ciprofloxacina, 661*t*, 678
 Cisatracúrio, 238*t*, 239*t*, 240*t*, 241
 Cisplatina, 687*t*, 698
 Citalopram, 710*t*, 712
 Citarabina, 688*t*, 700
 Citrato de sódio, 582
 Cladribina, 689*t*, 701
 Clindamicina, 660, 661*t*, 667*t*, 675-676
 Clinoril. *Ver* Sulindaco
 Clomifeno, 657
 Clomipramina, 711*t*
 Clonazepam, 136, 253*t*, 256*t*, 260-261
 Clonidina, 183-184, 198, 406-407, 407*f*
 Clorambucila, 685*t*, 696-697
 Cloranfenicol, 668*t*
 Cloreto de etilo, 83*f*
 Clorexidina, 679, 680
 Clorfeniramina, 584*t*
 Clorofórmio, 82, 83*f*
 Cloroprocaína, 200*f*, 201*t*-202*t*, 209
 Clorpromazina, 577*t*, 726*t*, 727
 Clorpropamida, 636*t*, 638*t*, 639-640
 Clorprotixena, 726*t*
 Clozapina, 573*t*, 726*t*, 728-729
 Cocaína, 73*t*, 78*t*, 200*f*, 210, 223-224, 224*f*
 Codeína, 157, 158*f*, 158*t*, 174-175
 Colestiramina, 448*f*, 449*t*, 450-451
 Compostos de amônia quaternária, 680-681
 Compostos platinados, 687*t*, 698
 Concentrados de complexo de protrombina (CCP), 525-526
 Cortisol, 196*t*, 643, 644*f*, 645*t*, 654
 Cortisona, 196*t*, 645*t*
 Cromolina de sódio, 485*t*, 486

D

d-tubocurarina, 74*t*, 239*t*, 240*t*
 Dacarbazina, 686*t*
 Dactinomicina, 690*t*, 703
 Danazol, 658
 Dantrolene, 266, 401
 Daunomicina, 689*t*
 Daunorrubicina, 701-703, 702*f*

Daypro. *Ver* Oxaprozina
 DDAVP. *Ver* Desmopressina
 Desflurano, 35f, 82-83, 83f, 84, 85t, 86, 86f, 87f, 93t, 95f, 99, 100f, 101f, 102f, 103f, 107f, 109f, 111f, 112f, 113f, 116t, 117
 Desipramina, 589t, 711t
 Desmopressina (DDAVP), 524
 Dexametasona, 196t, 197, 577t, 579, 645t, 646, 649-651
 Dexmedetomidina clonidina, 73t
 Dexmedetomidina, 142, 184, 198, 406-407
 Dextrometorfano, 142
 Dezocina, 158t
 Diazepam, 136, 256t, 261
 Dibenzodiazepínicos, 726t
 Dibucaína, 209
 Diclofenaco, 189t
 Difenidramina, 584, 584t
 Difenilbutilpiperidina, 726t
 Digital, 422t, 434
 Digitoxina, 369f
 Digoxina, 369-372, 369f
 Diltiazem, 393t, 394t, 396t-395t, 400-401, 418t, 422t, 433-434
 Dimenidrinato (Dramamine), 581
 Dinitrato de isossorbida, 414
 Diprivan, 119
 Disopiramida, 418t, 420, 421t, 422t, 425
 Dobutamina, 73t, 353t-354t, 355f, 360-361
 Docetaxel, 692t
 Dofetilida, 418t
 Dolasetrona, 577t, 581
 Dopamina, 444-445
 Doxapram, 263
 Doxazosina, 405-406
 Doxepina, 711t
 Doxorubicina, 689t, 701-703, 702f
 Dramamine. *Ver* Dimenidrinato dronabinol, 577t
 Dronedarona, 432
 Droperidol, 185, 577t, 579, 726t, 729-731, 730f
 Duloxetine, 712-713

E
 Edrofônio, 74t, 245
 Efedrina, 361-362, 362f
 Enflurano, 82, 83f, 84, 85t, 93t, 100, 100f, 105f, 106f, 113f, 114f, 115f, 116t, 117
 Epidofilotoxinas, 690t
 Epinefrina, 210, 211f, 214, 483t, 765-766

Epirrubicina, 690t
 Eplerenona, 444
 Eritromicina, 592, 593f, 663t, 667t, 668t, 675
 Ertapeném, 661t
 Escitalopram, 710t, 712
 Escopolamina, 143-145, 144t, 483t, 577-578, 577t
 Esmolol, 18, 74t, 379f, 381t, 386, 387f, 404t, 418t
 Esomeprazol, 590t
 Espironolactona, 444
 Estatinas, 447-450, 449t, 450t, 569
 Estreptomicina, 674
 Estreptozocina, 686t, 697-698
 Estrogênio, 656-658, 707
 Eszopiclone, 137
 Etambutol, 667t
 Éter dietílico, 82
 Éter divinílico, 83f
 Éter etilvinílico, 83f
 Éter isopropenil vinílico, 83f
 Éter metil-propil, 83f
 Éter, 83f
 Etidocaína, 200f, 206f
 Etileno, 83f
 Etileinoimina, 685t
 Etodolac (Lodine), 189t
 Etomidato, 30t, 121t, 123f, 127-130, 129f
 Etoposídeo, 690t
 Etossuximida, 251t, 253t, 256t, 258
 Ezetimiba, 452

F
 Famotidina, 585t, 586-587
 Fármacos de ligação de tubulina, 691t-692t, 705-706
 Fator VII recombinante ativado (rFVIIa), 525
 Fator XIII (FXIII), 525
 Felbamato, 251t, 253t, 256t, 258
 Feldene. *Ver* Piroxicam
 Felodipina, 393t
 Fenelzina, 711t
 Fenilefrina, 73t, 362-366, 362f, 364f, 365f
 Fenitoína, 249-250, 251t, 254t, 256t, 259, 260t, 372, 427, 589t
 Fenobarbital, 249-250, 251t, 254t, 256t
 Fenofibrato, 448f, 451-452, 459t
 Fenoldopam, 404t, 414-415, 444-445
 Fenpropfeno (Nalfon), 191t
 Fenotiazinas, 262, 724-725, 726t
 Fenoxibenzamina, 377-378

Fentanila, 25*f*, 27*f*, 28, 29*f*, 30*f*, 30*t*, 31*f*, 32*f*, 35*f*, 114*f*, 157, 158*t*, 159*f*, 162, 164*t*, 165*t*, 167-169, 168*f*, 169*t*, 180*t*, 387*f*, 489
 Fentolamina, 74*t*, 376-377
 Fibrinogênio, 524-525
 Finasterida, 658
 Fisostigmina, 143, 145, 578
 Fitonadiona, 608
 Flecaína, 418*t*, 421*t*, 422*t*, 427-428
 Fluconazol, 662*t*
 Fludarabina, 688*t*
 Fludrocortisona, 196*t*, 645*t*, 647*f*
 Flufenazina, 726*t*
 Flumazenil, 137
 Flunisolida, 485*t*
 Fluoroquinolonas, 668*t*, 678-679
 Fluoxetina, 709, 710*t*, 712
 Flurazepam, 136
 Flurbiprofeno (Ocufen), 191*t*
 Fluroxene, 82, 83*f*
 Flutamida, 693*t*
 Fluticasona, 485*t*
 Fluvastatina, 447-450, 450*t*
 Fluvoxamina, 710*t*, 712
 Formaldeído, 681
 Formoterol, 483*t*, 485*t*
 Fosaprepitanto, 577*t*
 Furosema, 437, 441, 724*t*
 fXIII. *Ver* Fator XIII

G

Gabapentina, 251*t*, 253*t*, 256*t*, 258, 573*t*
 Gelfoam, 526
 Gencitabina, 688*t*
 Genfibrozila, 448*f*, 451-452, 459*t*
 Gentamicina, 662*t*, 674
 Gliburida, 636*t*, 638*t*, 639
 Gliclazida, 636*t*
 Glicocorticoides, 573*t*, 653
 Glicopirrolato, 144*t*, 483*t*, 484, 578
 Glimepirida, 636*t*, 638*t*
 Glipizida, 636*t*, 638*t*, 639
 Glutaraldeído, 681
 Gonadotrofinas, 654
 Granisetrona, 577*t*, 581

H

Haloperidol, 573*t*, 577*t*, 579, 726*t*
 Halotano, 18, 82, 83*f*, 84, 85*t*, 87*f*, 90*f*, 91*f*-92*f*, 93*t*, 95*f*, 100*f*, 101*f*, 102*f*, 103*f*, 104*f*, 106*f*, 109*f*, 110*f*, 114*f*, 115*f*, 116*f*, 116*t*, 486*t*
 Heroína, 158*t*, 164*t*, 175

Hexaclorofeno, 681
 Hexametônio, 74*t*, 685*t*
 Hidralazina, 404*t*, 414, 603
 Hidrocodona, 158*t*, 175
 Hidromorfona, 158*t*, 175, 180*t*
 Hidroxiureia, 689*t*, 701
 Hidroxizina, 584*t*
 Hioscina, 577*t*
 Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 654

I

Ibuprofeno (Motrin), 191*t*
 Ibutilida, 418*t*, 433
 Idarrubicina, 689*t*
 IMAO. *Ver* Inibidores da monoaminoxidase
 Imatinibe, 707
 Imipramina, 589*t*, 711*t*
 Inamrinona. *Ver* Amrinona
 Indometacina (Indocin), 190*t*
 Inibidores da monoaminoxidase (IMAO), 74*t*, 573*t*, 710*t*-711*t*, 716-720, 717*t*, 718*f*
 Inibidores da topoisomerase, 689*t*-691*t*, 701-705, 702*f*, 704*f*, 705*t*
 Inibidores de aromatase, 693*t*, 707
 Inibidores de α -glicosidase, 636*t*, 640
 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), 573*t*, 708-709, 710*t*, 710*t*-711*t*, 712-713
 Insulina zinco cristalina, 633*t*, 634
 Insulina, 573*t*
 aspart, 633*t*, 634
 degludec, 632, 633*t*
 detemir, 632, 633*t*
 glargina, 632, 633*t*
 glulisina, 633*t*, 634
 Iodo radioativo, 642
 Iodo, 641-642, 679-680
 Iodóforos, 680
 Ioimbina, 74*t*, 378
 Ipratrópio, 483*t*, 484
 Irinotecano, 691*t*
 Isocarboxazida, 711*t*
 Isoflurano, 35*f*, 82, 83*f*, 84, 85*t*, 86*f*, 87*f*, 93*t*, 95*f*, 97*f*, 99, 100*f*, 101*f*, 102*f*, 103*f*, 106*f*, 107*f*, 108*f*, 109*f*, 110*f*, 113*f*, 114*f*, 115*f*, 116*t*, 117, 486*t*
 Isoniazida, 603, 667*t*
 Isoproterenol, 353*t*-354*t*, 355*f*, 360
 Isradipina, 393*t*
 ISRSs. *Ver* Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

L

Labetalol, 392-393, 404t
 Lamotrigina, 249-250, 251t, 253t, 256t, 258-259, 573t
 Lansoprazol, 590t
 Letrozol, 693t
 Leucovorin, 605
 Leuprolida, 694t
 Levalbuterol, 483t
 Levetiracetam, 251t, 253t
 Levobupivacaína, 201t-202t
 Levodopa, 261-263, 262t
 Levofloxacin, 662t
 Levotiroxina, 641
 Lidocaína, 22, 198, 200f, 201t-202t, 203, 206f, 208, 213t, 223, 387f, 418t, 421t, 422t, 425-426, 489, 589t
 Liotironina, 641
 Lispro, 633, 633t
 Lítio, 722-723, 724t, 725t
 Lodine. *Ver* Etodolac
 Lomustina, 686t, 697
 Loratadina, 584t
 Lorazepam, 136, 256t
 Lorcaserina, 574
 Lovastatina, 447-450, 450t
 Loxapina, 726t

M

Macrolídeos, 592, 593f, 675
 Magnésio colina, 192t
 Manitol, 442-443
 MDMA. *Ver* 3,4-metilenodioximetanfetamina
 Mecloretamina, 685t, 695
 Meglitinidas, 636t, 640
 Melatonina, 654-655
 Melfalano, 685t, 696
 Meloxicam (Mobic), 190t
 Menadiona, 608
 Meperidina, 158t, 159f, 164t, 165t, 166-167, 589t
 Mepivacaína, 37, 200f, 201t-202t, 203, 206f, 208
 Meptazinol, 158t
 Mercaptopurina, 688t, 700
 Metadona, 158t, 164t, 175
 Metaproterenol, 367t, 368f, 369, 483t
 Metformina, 573t, 635-637, 636t
 Metilfenidato, 263-264, 732
 Metilprednisolona, 196t, 645t, 646, 647f, 649, 652

Metilxantinas, 264-265
 Metimazol, 641
 Metoclopramida, 262, 577t, 579, 588, 591-592
 Metoprolol, 74t, 379f, 380t, 382t, 385, 404t, 428-429
 Metotrexato, 687t, 699
 Metoxamina, 73t
 Metoxiflurano, 82, 83f, 93t
 Metronidazol, 662t, 663t, 668t, 678
 Mexiletina, 418t, 421t, 422t, 426
 Midazolam, 19, 30t, 31f, 132-136, 133t, 134f, 185, 486t, 577t, 579
 Mifepristona (RU 486), 657
 Miglitol, 636t
 Milrinona, 373-374, 373f
 Mirtazapina, 711t
 Mitomicina-C, 686t
 Mitomicina, 698
 Mitoxantrona, 690t
 Mivacúrio, 38, 238t, 239t, 240t
 Mobic. *Ver* Meloxicam
 Modafinil, 265
 Moduladores de transdução de sinal, 692t-693t, 706-707
 Mometasona, 485t
 Montelukaste, 485t
 Morfina-6-glucuronídeo, 19
 Morfina, 19, 28, 110f, 157, 158f, 158t, 160, 162, 164-166, 164t, 165t, 174f, 180t, 489
 Moricizina, 418t, 422t, 425
 Mostardas nitrogenadas, 685t, 695-697, 696t
 Motrin. *Ver* Ibuprofeno
 Moxifloxacin, 662t, 679

N

N₂O. *Ver* Óxido nítrico
 Nabilona, 577t
 Nabumetona (Relafen), 190t
 Nadolol, 379f, 380t, 384-385
 Nalbufina, 158t, 176f
 Nalfon. *Ver* Fenoprofeno
 Nalmefeno, 158t, 178f
 Nalorfina, 158t, 176f
 Naloxona, 158t, 177-178, 178f
 Naltrexona, 158t, 178f, 179
 Naproxeno (Naprosyn, Naprelan), 191t
 Nateglinida, 636t
 Nedocromil, 485t, 486
 Nefazodona, 710t, 713
 Neomicina, 236, 663t, 674
 Neostigmina, 74t, 184, 245-246

Niacina (ácido nicotínico), 448f, 449t, 451
 Nicardipina, 393t, 394t, 395t-396t, 399-400, 404t
 Nifedipina, 393t, 394t, 395t-396t, 397-399, 589t
 Nilutamida, 693t
 Nimodipina, 393t, 395t-396t, 400
 Nitrato de prata, 682
 Nitratos, 413-414
 Nitrofurantoína, 668t
 Nitroglicerina, 404t, 413-414, 488
 Nitroprussiato de sódio (SNP), 409-413
 Nitroprussiato, 404t, 488
 Nitrosoureias, 686t, 697-698
 Nizatidina, 585t, 586
 Nortriptilina, 711t
 Noscapina, 158f
 NPH. *Ver* Protamina neutra Hagedorn

O

Ocitocina, 656
 Octreotida, 654
 Ocufen. *Ver* Flurbiprofeno
 Omeprazol, 587-588, 590t
 Ondansetrona, 577t, 579-580
 Opioides, 21, 33, 198, 487, 489
 Orlistate, 574
 Ouabaina, 369f
 Oxaliplatina, 687t
 Oxaprozina (Daypro), 192t
 Oxazepam, 136
 Oxcarbazepina, 249-250, 251t, 253t, 256t
 Oxiconona, 158t, 175
 Óxido de etileno, 682
 Óxido nítrico (NO), 409-410, 410f, 488
 Óxido nítrico (N₂O), 82, 83f, 84, 85t, 86f, 87f, 93t, 94f, 95f, 109f, 116t, 117, 487
 Oximorfona, 158t, 175
 Oxycel, 526

P

Paclitaxel, 692t
 Palonosetrona, 577t
 Pancurônio, 238t, 239t, 240t, 241-242, 241f, 244
 Pantoprazol, 590t
 Papaverina, 158f
 Paracetamol (Tylenol, Paracetamol), 194-195
 Paracetamol. *Ver* Paracetamol
 Paroxetina, 710t, 712
 Penicilinas, 666, 667t, 669-670
 Pentazocina, 158t, 176-177, 176f

Pentostatina, 688t, 701
 Perfenazina, 726t
 Pimozida, 726t
 Pindolol, 379f, 380t, 384-385
 Pioglitazona, 636t
 Piperacilina, 662t
 Pirbuterol, 483t
 Pirenzepina, 74t
 Piridostigmina, 74t, 245
 Piroxicam (Feldene), 190t
 Pranluceste, 485t
 Pravastatina, 447-450, 450t
 Prazosina, 74t, 378, 405-406
 Prednisolona, 196t, 645t, 646, 647f
 Prednisona, 196t, 645t, 646, 647f
 Prilocaina, 37, 200f, 201t-202t, 206f, 208
 Primidona, 249-250, 251t, 254t, 257t
 Procaina, 200f, 201t-202t, 209
 Procainamida, 418t, 421t, 422t, 424-425, 589t
 Prochlorperazina, 577t
 Progesterona, 657
 Progestinas, 657, 694t, 707
 Prometazina, 577t
 Propafenona, 418t, 421t, 422t, 428
 Propanolol, 22, 74t, 372, 379f, 380t, 382-384, 384t, 418t, 421t, 422t, 428-429, 589t
 Propiltiouracil, 641
 Propofol (Ampofol), 16, 19, 30t, 31f, 35f, 119-120, 121t, 122-127, 123f, 124f, 173f, 486t, 487, 489
 Propoxifeno, 158t
 Prostanoides, 488
 Protamina neutra Hagedorn (NPH), 632, 633t, 634
 Protamina, 523-524, 524f
 Protriptilina, 711t

Q

Quinidina, 243, 372, 418t, 420, 421t, 422t, 423-424, 589t

R

Rabeprazol, 590t
 Raloxifeno, 657, 692t
 Ramosetrona, 577t
 Ranitidina, 585t, 586
 Ranolazina, 435
 Relafen. *Ver* Nabumetona
 Remifentanila, 18, 30t, 32f, 157, 158t, 159f, 165t, 168f, 171-174, 173f
 Repaglinida, 636t
 rFVIIa. *Ver* Fator VII recombinante ativado

Rifampicina, 667t
 Risperidona, 726t
 Rituximabe, 693t, 707
 Rocurônio, 238t, 239t, 240t, 241f, 242
 Ropivacaína, 37, 200f, 201t-202t, 203, 208-209
 Rosiglitazona, 636t
 Rosuvastatina, 447-450, 450t
 RU 486. *Ver* Mifepristona

S

Salbutamol (Albuterol), 73t, 367t, 368-369, 368f, 483, 483t
 Salbutamol, 483
 Salmeterol, 483t, 485t
 Semustina, 686t, 697
 Sertralina, 710t, 712
 Sevoflurano, 37, 83, 83f, 85t, 86-87, 86f, 87f, 93t, 95f, 101f, 102f, 103f, 108f, 111f, 116t, 117-118, 486t
 Sildenafil, 488
 Sinvastatina, 447-450, 450t
 SNP. *Ver* Nitroprussiato de sódio
 Solução de Lugol, 641-642
 Soluções saturadas de iodeto de potássio (SSKI), 641-642
 Sotalol, 418t, 421t, 422t, 423, 433
 SSKI. *Ver* Soluções saturadas de iodeto de potássio
 Succinilcolina, 18, 38
 Sufentanila, 30t, 31f, 32f, 157, 158t, 159f, 165t, 168f, 170, 489
 Sugamadex, 247-248, 247f
 Sulbactam, 661t
 Sulfato de magnésio, 243
 Sulfonamidas, 667t
 Sulfonatos de alquil, 685t, 697
 Sulfonilureias, 573t, 636t, 637, 638t, 639t
 Sulindaco (Clinoril), 190t
 Surgicel, 526

T

Tamoxifeno, 657, 692t
 Tansulosina, 378
 Taxanos, 692t, 706
 Tazobactam, 662t, 671
 Tebaína, 157, 158f
 Temazepam, 136
 Temozolomida, 686t
 Teniposídeo, 690t
 Teofilina, 485t, 486, 589t
 Terazosina, 378, 405-406
 Terbutalina, 73t, 367t, 368f, 369, 483, 483t

Tetracaina, 200f, 201t-202t, 203, 209
 Tetraciclina, 668t
 Tiagabina, 251t, 254t, 257t
 Tiazolidinedionas, 573t, 636t, 640
 Timolol, 379f, 380t, 385
 Tioguanina, 688t, 701
 Tionamidas, 641
 Tiopental sódico. *Ver* Tiopental
 Tiopental, 20, 30t, 31f, 111f, 114f, 123f, 129f, 137, 489
 Tioridazina, 726t
 Tiotepa, 685t
 Tiotixene, 726t
 Tiotrópio, 483t, 484
 Tioxantonas, 724-725, 726t
 Tocainida, 418t, 421t, 422t, 426
 Tolazamida, 636t, 638t
 Tolazolina, 378
 Tolbutamida, 636t, 638t, 639
 Tolmetina (Tolectin), 190t
 Topiramato, 249-250, 251t, 254t, 573t
 Topotecano, 691t
 Torasemida, 440-441
 Toremifene, 692t
 Toxina botulínica, 73t, 265
 Tramadol, 158t, 175
 Tranilcipromina, 711t
 Trastuzumabe, 693t, 707
 Trazodona, 710t, 713
 Triancinolona, 196t, 485t, 645t, 646-647, 647f, 650
 Triantereno, 443-444
 Triazenas, 686t
 Triazolam, 136, 589t
 Tricloroetileno, 83f
 Trifluoperazina, 726t
 Trifluopromazina, 726t
 Trilisate. *Ver* Trissalicilato
 Trimetoprima, 668t
 Trimipramina, 711t
 Trissalicilato (Trilisate), 192t
 Tropisetrona, 577t, 581
 Tubocurarina, 238t
 TXA. *Ver* Ácido tranexâmico
 Tylenol. *Ver* Paracetamol

V

Valproato, 249, 251t, 254t, 257t, 259-260, 573t
 Vancomicina, 660, 662t, 676-678, 677f
 Varfarina, 589t
 Vasopressina, 655-656, 766
 Vecurônio, 238t, 239t, 240t, 241f, 242

Venlafaxina, 710*t*, 712
Verapamil, 393*t*, 394*t*, 395*t*-396*t*, 397, 400-401, 418*t*, 421*t*, 422*t*, 433-434
Vigabatrina, 251*t*, 255*t*
Vinblastina, 691*t*
Vincristina, 691*t*
Vinorelbina, 691*t*
Voltaren. *Ver* Diclofenaco

X

Xenon, 87, 93*t*

Z

Zafirlucaste, 485*t*
Zaleplona, 137
Zileutona, 485*t*
Zolpidem, 137
Zonisamida, 251*t*, 255*t*, 257*t*

ÍNDICE

Nota: Os números de página seguidos por *f* indicam figuras; números de página seguidos por *t* indicam tabelas.

A

A redutase (HMG-CoA redutase), inibidores, 447, 449*t*, 569

A- aDO_2 . *Ver* Diferença de oxigênio alveolar-arterial

Absorção, 20

de anestésicos locais, 205, 206*f*
via de administração e, 22

Acatisia, 579

Acetilcolina (ACh)

degradação de, 184
estrutura de, 235*f*
receptores para, 69-70, 71*t*-72*t*, 73*t*-74*t*
síntese de, 68

Acetilcolinesterase, 184, 226, 228*f*, 232
reversão de bloqueio neuromuscular, 244

ACh. *Ver* Acetilcolina

Ácido ascórbico (vitamina C), 599*t*-601*t*, 602*f*, 605-606

Ácido fólico, 599*t*-601*t*, 602*f*, 605

Ácido não γ -aminobutírico, 138-142, 140*t*

Ácido nicotínico (niacina, vitamina B₃), 448*f*, 449*t*, 451, 599*t*-601*t*, 602*f*, 603

Ácido pantotênico, 599*t*-601*t*, 602*f*, 604

Ácido retinoico (vitamina A), 599*t*-601*t*, 606-607, 606*f*

Ácido γ -aminobutírico (GABA) agonistas, 119
aplicações terapêuticas não hipnóticas de, 122, 123*f*
efeitos colaterais de, 122-130, 124*f*, 129*f*
farmacocinética de, 120, 121*t*, 127
mecanismo de ação, 120, 127
metabolismo de, 127
preparados comerciais de, 119-120, 127
utilizações clínicas, de 120, 122, 127-128

Ácidos graxos ômega-3, 452

Acidose

coagulopatia maciça de transfusão e, 546-547
de diluição, 498, 499*t*
lática, 498, 637
com agonistas GABA, 125-126

metabólica, 496*t*, 497-501, 500*t*
com agonistas GABA, 122, 125
com NPT, 597

respiratória, 496-497, 496*t*, 501

Acidose de diluição, 498, 499*t*

Acidose lática, 498, 637

com agonistas GABA, 125-126

Acidose metabólica, 496*t*, 497-501, 500*t*
com agonistas GABA, 122, 125
com NPT, 597

Acidose respiratória, 496-497, 496*t*, 501

Acoplamento excitação-contração, nos músculos esqueléticos, 230-231

ACTH. *Ver* Hormônio adrenocorticotrófico

Adenililciclase, 46-47, 46*f*

Administração de fármaco neuroaxial, 183-185

Administração oral transmucosa, 22

Administração periférica do fármaco, 186

Administração transdérmica, 22

AEH. *Ver* Angioedema hereditário

Agente de ligação relaxante seletivo, 247-248, 247*f*

Agentes alquilantes, 685*t*-686*t*, 695-698, 696*t*

Agentes antifibrinolíticos

análogos de lisina, 523

aprotinina, 523

para coagulopatia transfusional maciça, 549

Agentes antifibrinolíticos pró-coagulantes, 523

agentes hemostáticos tópicos, 526

desmopressina, 524

fibrinogênio, 524-525

produtos recombinantes da coagulação, 525-526

protamina, 523-524, 524*f*

Agonistas, 11, 12*f*

Agonistas do receptor de ácido α_2 -adrenérgico, 183-184

Agonistas do receptor α -adrenérgico, 376

Agonistas do receptor β_2 -seletivos adrenérgicos, 366-369, 367*t*, 368*f*

- Agonistas dos receptores da dopamina, 437f, 438t-439t, 444-445
- Agonistas inversos, 11, 13f
- Agonistas opioides, 158t, 164-175, 165t, 168f, 169t, 173f, 174f
- Agonistas parciais, 11, 13f
- Agonistas β -adrenérgicos (LABA) de ação prolongada, para via aérea, 485, 485t
- Agonistas β -adrenérgicos inalatórios, para via aérea, 482-483, 483t
- Agonistas-antagonistas opioides, 158t, 176-177, 176f
- AINEs. *Ver* Anti-inflamatórios não esteroides
- Albumina, 572
- formação hepática de, 557
 - ligação à, 17
- Alça de pressão-volume do ventrículo esquerdo, 311, 311f-312f
- Alcalinização, de anestésicos locais, 210
- Alcalose
- arritmias cardíacas com, 416
 - metabólica, 496t, 501
 - respiratória, 496t, 497, 501
- Alcalose metabólica, 496t, 501
- Alcalose respiratória, 496t, 497, 501
- Alças de pressão-volume, 284f
- ventricular esquerda, 311, 311f-312f
- Álcoois, 679
- Aldosterona, 621-623, 622t
- Alho, 609t
- Alimentação por sonda, 595-596
- Alodinia, 147
- Aloimunização, 517
- Alternância elétrica, 273
- Altitude, trocas gasosas e, 477-478
- Alvéolos, 455
- Aminoácidos, 569, 571
- AMPC. *Ver* Monofosfato cíclico de adenosina
- Analépticos, 264-265
- Analgesia
- ácido não γ -aminobutírico, 139
 - com raquianestesia, 222
 - controlada pelo paciente, opioides para, 179, 180t, 181f
 - peridural torácica, 487
 - regional, circulação pulmonar regional, 487
- Analgesia controlada pelo paciente (PCA), opioides para, 179, 180t, 181f
- Analgesia peridural torácica (TEA), 487
- Analgesia regional, circulação pulmonar e, 487
- Analgésicos
- ação periférica, 186
 - AINEs, 186-187, 187f
 - anestésicos locais, sistêmicos 198
 - esteroides, 195, 196t, 197t, 198
 - opioides, 198
 - não opioides de ação central, 183
 - agonistas do receptor α_2 -adrenérgicos, 183-184
 - antagonismo do receptor GABA, 185
 - antagonismos do receptor NMDA, 184-185
 - inibição da acetilcolinesterase, 184
- Analgésicos de ação periférica, 186
- AINEs, 186-187, 187f
 - anestésicos locais sistêmicos, 198
 - esteroides, 195, 196t, 197t, 198
 - opioides, 198
- Analgésicos não opioides de ação central, 183
- agonistas α_2 -adrenérgicos, 183-184
 - antagonismo do receptor de GABA, 185
 - antagonismos do receptor NMDA, 184-185
 - inibição da acetilcolinesterase, 184
- Análogos da pteridina, 443-444
- Androgênios, 658, 707
- Anemia, na coagulopatia transfusional maciça, 546
- Anemia megaloblástica, 605
- Anestesia
- alterações perioperatórias de temperatura
 - bloqueio de nervo periférico, com anestésicos locais, 217t-218t, 219-220
 - consciência e lembrança durante, 52
 - durante, 77-79, 78t, 79f
 - espinal, com anestésicos locais, 220-222
 - fluxo sanguíneo renal e, 338-339, 339f
 - geral, 119
 - antagonista opioide e, 178
 - hipotensão durante, 655
 - IMAO e, 720
 - indução de
 - ácido não γ -aminobutírico para, 139
 - agonistas GABA para, 120, 128
 - benzodiazepínicos para, 135
 - ISRSs e, 713
 - manutenção de
 - agonistas GABA para, 122

- benzodiazepínicos para, 135
- memória e, 51
- peridural, com anestésicos locais, 220
- regional, com anestésicos locais, 216, 217t-218t
- rins e, 338-339, 339f
- tópica, com anestésicos locais, 216, 217t-218t, 219
- troca gasosa sob, 476
- Anestesia de bloqueio de nervo periférico, com anestésicos locais, 217t-218t, 219-220
- Anestesia geral, 119
 - antagonista de opioide e, 178
- Anestesia peridural, com anestésicos locais, 220
- Anestesia regional, com anestésicos locais, 216, 217t-218t
- Anestesia regional intravenosa (bloqueio de Bier), 217t-218t, 220
- Anestesia tópica, com anestésicos locais, 216, 219
- Anestésicos
 - antagonistas do receptor β -adrenérgico e, 388
 - bloqueadores do canal de cálcio e, 400-401
 - circulação pulmonar e, 487
 - inalatório. Ver Anestésicos inalatórios locais. Ver Anestésicos locais
 - no feto, 738, 748
 - pacientes idosos e, 752-753
 - receptores e, 12
 - vias aéreas e, 486-487, 486t
 - voláteis, 46
- Anestésicos inalatórios
 - bloqueio neuromuscular adespolarizante e, 242-243
 - cl clinicamente úteis, 84-87, 85t, 86f, 87f
 - considerações de custo para, 83
 - farmacocinética de, 87f, 88
 - débito cardíaco, 94-95, 95f
 - diferenças de pressão parcial alveolar-para-venosa, 96t
 - pressão alveolar parcial, 88-91, 88t, 89f, 90f, 91f-92f
 - recuperação de, 95f, 96
 - solubilidade, 92-94, 93t, 94f
 - farmacodinâmica dos
 - concentração alveolar mínima, 96, 98t
 - inconsciência, 97
 - mecanismos de ação, 96-97
 - farmacologia comparativa de, 99, 99t
 - efeitos circulatórios, 101-107, 101f-108f
 - efeitos hepáticos de, 110-111, 112f, 113f, 114f
 - efeitos no músculo esquelético de, 113-114
 - efeitos no sistema nervoso central de, 99-100, 100f
 - efeitos obstétricos de, 114, 115f
 - efeitos renais de, 111-112
 - efeitos ventilatórios de, 107-110, 109f, 110f, 111f
 - neuropatia periférica, 115
 - resistência à infecção, 114-115
- história de, 82, 83f
- metabolismo de, 115, 116t
 - atividade da enzima hepática, 115
 - determinantes da, 115, 116f
 - estrutura química e, 115
 - fármacos específicos, 116t, 117
 - toxicidade do monóxido de carbono com, 117
- para o presente e futuro, 82-83
- Anestésicos intravenosos, vias aéreas e, 486-487, 486t
- Anestésicos locais, 199
 - alcalinização, 210
 - bloqueadores dos canais de cálcio e, 401
 - bloqueio neuromuscular adespolarizante e, 243
 - efeitos adversos de
 - LAST, 212-214, 215f
 - metemoglobinemia, 216
 - neurotoxicidade, 214-216, 215f
 - reações alérgicas, 211-212
 - estrutura molecular de, 199, 200f
 - misturas racêmicas ou isômeros puros, 200f, 203
 - relações estrutura-atividade de, 199, 201t-202t, 203
- farmacocinética de, 205
 - absorção e distribuição, 205, 206f
 - atividade vasodilatadora de, 205
 - eliminação renal e depuração, 207
 - extração pulmonar, 205-206
 - transferência placentária de, 206-207, 207f
 - valores de pK de, 205
 - vasoconstritores com, 210-211, 211f
- lipossomal, 203

- mecanismo de ação de, 203, 204f
 bloqueio frequência-dependente, 204
 canais de sódio, 203
 concentração mínima efetiva, 204-205
 diferencial bloqueio da condução, 285
 durante a gravidez, 205
 local de alvos de ação, 204
 membranas das células nervosas e, 45
 metabolismo
 de amidas, 207-209
 ésteres, 209-210
 nos pulmões, 489
 sistêmico, 198
 toxicidade da cocaína, 223-224, 224f
 usos de, 216, 217t-218tb
 anestesia com bloqueio de nervos
 periféricos, 219-220
 anestesia peridural, 220
 anestesia regional, 216
 anestesia tópica, 216, 219
 bloqueio de Bier, 220
 lipoaspiração tumescente, 223
 local em infiltração, 219
 raquianestesia, 220-222
 vias aéreas e, 486t, 487
 Anestésicos locais lipossomais, 203
 Anestésicos locais sistêmicos, 198
 Anestésicos locais tipo amida, 199, 200f
 metabolismo de, 207-209
 Anestésicos locais tipo éster, 199, 200f
 metabolismo de, 209-210
 Anestésicos voláteis, 46, 59
 circulação pulmonar e, 487
 vias respiratórias e, 486, 486t
 Angina de peito, antagonistas dos receptores
 β -adrenérgicos para, 389
 Angioedema, 519
 Angioedema hereditário (AEH), 519
 Ânion *gap*, 500, 500t
 ANP. *Ver* Proteína natriurética atrial
 Ansiolíticos, 119, 720, 722
 Antagonismo competitivo, 11, 13f, 232
 Antagonismo não competitivo, 11, 13f
 Antagonistas, 11, 13f
 Antagonistas do NEP. *Ver* Neprisilina,
 antagonistas
 Antagonistas do receptor, hipertireoidismo
 β -adrenérgicos e, 391-392
 Antagonistas do receptor da vasopressina, 445
 Antagonistas do receptor de aldosterona,
 437f, 438t-444, 439t
 Antagonistas do receptor de histamina. *Ver*
 Anti-histamínicos
 Antagonistas do receptor de serotonina (5-
 HT), para NVPO, 577t, 579-581
 Antagonistas do receptor α_1 -adrenérgico,
 404t, 405-406
 Antagonistas do receptor α_2 -adrenérgico,
 404t, 406-407
 Antagonistas do receptor α -adrenérgico,
 376-378
 β -combinado com, 392-393
 Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos
 376, 378-392, 379f, 380t 381t, 382t-384f,
 387f, 389t, 390t, 403-405, 404t, 428-429
 hipercalcemia com, 348
 por via aérea
 inalado, 482-483, 483t
 sistêmica, 483
 α - combinado com, 392-393
 Antagonistas opioides, 158t, 177-179, 178f
 Antiácidos, 582, 583t
 Antiácidos orais, 582, 583t
 Antiandrogênicos, 707
 Antiarrítmicos, 416-417
 classificação de, 418-420, 418t, 419t, 421t,
 422t
 efeitos de, 419t
 efeitos pró-arrítmicos de, 420
 eficácia de, 420, 422t
 farmacocinética de, 421t
 farmacologia, 423-435, 430f
 mecanismo de ação, 417-418, 417f
 profiláticos, 423
 Antibióticos. *Ver* também Antimicrobianos
 bloqueio neuromuscular adespolarizante
 e, 243
 Anticoagulantes, 528
 antagonistas da glicoproteína plaquetária
 da glicoproteína IIb/IIIa, 541, 543t
 fármacos trombolíticos, 541
 HBPMs, 531
 heparina, 528-531, 529f
 inibidores diretos da trombina, 531-532,
 533t-534t
 inibidores plaquetários, 539, 540t, 541,
 542t
 por via oral, 532, 535, 536t-538t
 inibidores diretos do fator direto Xa,
 536t-538t
 manejo perioperatório de, 535, 539
 Anticoagulantes orais, 532, 535, 536t-538t

- Anticolinérgicos, 143-145, 144*t*
 antidepressivos tricíclicos e, 714-715
overdose de, 578
 para doença de Parkinson, 262
 para NVPO, 577-578, 578*t*
 para via aérea
 inalatórios, 483*t*, 484
 sistêmicos, 483*t*, 484
- Anticolinérgicos inalados, por via aérea, 483*t*, 484
- Anticonvulsivantes
 agonistas GABA, 122, 128
 AINEs e, 194
 bloqueio neuromuscular adespolarizante e, 243
 para transtornos bipolares, 723-724*a*
- Anticorpos monoclonais, 693*t*, 707
- Antidepressivos, 708, 709*t*
 antidepressivos tricíclicos, 710*t*-711*t*, 713-716
 farmacologia, 710*t*-711*t*
 IMAOs, 710*t*-711*t*, 716-720, 717*t*, 718*f*
 ISRSs, 708-709, 710*t*-711*t*, 712-713
 síndrome serotoninérgica, 720, 721*t*
- Antidepressivos tricíclicos, 710*t*-711*t*, 713
 efeitos colaterais de, 710*t*-711*t*, 714-715
 farmacocinética de, 714
 interações medicamentosas com, 715
 mecanismo de ação de, 714 *o*
overdose de, 716, 716*t*
 para síndromes de dor crônica, 713
 relações estrutura-atividade de, 713-714
 tolerância para, 716
- Antiêntese
 agonistas GABA, 122
 com butirofenonas, 731
 com fármacos antipsicóticos, 728
 de inibidores da acetilcolinesterase, 246
- Antiestrogênicos, 657, 707
- Anti-hipertensivos, 403-415, 404*t*
 antidepressivos tricíclicos e, 715
- Anti-histamínicos, 583*a*
 antagonistas de receptores H₁, 583-586, 584*t*
 antagonistas dos receptores H₂, 585*t*, 586-587, 588*t*, 589*t*
 para NVPO, 577*t*, 581
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), 186
 características de, 188, 189*t*-192*t*
 COX via para, 186-187, 187*f*
 coxibes, 187
 efeitos colaterais de, 188, 193-194, 193*t*
 interações medicamentosas com, 194
overdose de, 192*t*, 195
- Antimetabólitos, 687*t*-689*t*, 698-701
- Antimicrobianos
 grupos de pacientes especiais para, 666, 667*t*-668*t*
 no período perioperatório, 666, 669-671
 para profilaxia cirúrgica, 659-660, 660*t*, 661*t*-663*t*, 664*t*-665*t*
 seleção de, 660, 665-681, 677*f*
 uso excessivo de, 659, 660*t*
- Antineoplásicos, 683
- Antiprogesterinas, 657
- Antipruriginosos, agonistas de GABA, 122
- Antissépticos tópicos, 679-680
- Antissialagogo, 143
- Antitrombina, 508, 508*t*
- Aparelho geniturinário, epinefrina e, 357
- Aparelho justaglomerular, 330, 332*f*
- Apneia, com raquianestesia, 222
- Aprisionamento de íon, 21-22
- Aquaporinas (AQP), 328
 moduladores de, 446, 439*t*
- Arginina-vasopressina (AVP), 618-619, 619*t*, 655-656
- Arritmia, mecanismos de, 317
- Arritmias cardíacas, 416-417
 tratamento para, 423
- Arritmias sinusais, 321
- Artérias, pressão de pulso em, 269*t*, 270-272, 271*f*, 272*f*
- Artérias coronárias, 299, 299*f*
- Arteríolas, 286, 286*t*, 287*f*
- Ascite, 553
- Asma, 484-486
- Atelectasia, 476
- Atividade convulsiva epiléptica, 249, 250*t*
 com agonistas GABA, 126
 com agonistas opiáceos, 169
 com anestésicos inalatórios, 100
 mecanismo de, 250, 255
- Atividade de enzima hepática, anestésicos inalatórios e, 115
- Atividade pró-convulsiva, com agonistas GABA, 126
- Atividade vasodilatadora, de anestésicos locais, 205
- ATP. *Ver* Trifosfato de adenosina
- AutoPEEP, 480

- Autorregulação
do fluxo sanguíneo cerebral, 57, 58f
do fluxo sanguíneo renal, 330, 331f
do fluxo sanguíneo tissular, 279
- AVP. *Ver* Arginina vasopressina
- Axônios. *Ver* Fibras nervosas
- Azotemia pré-renal, 336-337
- B**
- Barbitúricos, 137-138
- Barreira de pressão, reduzida 578
- Barreira hematoencefálica, 60, 143
êmbolo e, 564
- BCP. *Ver* *Bypass* cardiopulmonar (BCP)
- Benzamidas, para NVPO, 577t, 579
- Benzodiazepínicos, 130, 130t
benzodiazepínicos de ação curta, 137
efeitos colaterais de, 131-134, 137
farmacocinética de, 132, 133t
fármacos específicos, 132-137, 133t, 134f
interações medicamentosas, de 131-132
mecanismo de ação de, 130, 131f
metabolismo de, 132, 134f
para a epilepsia, 260
para NVPO, 577t, 579b
usos clínicos de, 134-136
- Benzotiazepinas, 393t, 400
- Beribéri, 598
- Bexiga, transporte de urina para, 328-329
- Bicarbonato de sistemas tampões, 492, 492f, 493f
- Bilirrubina, 555, 556f
- Biomarcadores, para lesão renal aguda, 338
- Biotina, 599t-601t, 602f, 604
- Bloqueadores de dopamina, 588, 591-592
- Bloqueadores do canal de sódio, 417, 417f, 418t
- Bloqueadores dos canais de cálcio, 393-397, 394t, 396t-395t, 398f, 400-402, 402t, 404t, 408, 417, 417f, 418t
benzotiazepinas, 393t, 400
di-hidropiridinas, 393t, 397-400
fenilalquilaminas, 393t, 397, 399f
- Bloqueadores dos canais de potássio, 417, 417f, 418t
- Bloqueio cardíaco, 317-319, 318f, 319f, 320f
- Bloqueio de Bier. *Ver* Anestesia regional intravenosa
- Bloqueio de ramo, 319-320
- Bloqueio dependente de frequência, 204
- Bloqueio neuromuscular adespolarizante, 226, 232
caracterização de, 233, 233f
farmacologia, 238, 238t, 239t, 240t, 241-242, 241f
compostos benzilisoquinolinas, 238, 238t, 239t, 240t, 241
compostos esteroides, 238t, 239t, 240t, 241-242, 241f
potência de, 242-244
- Bloqueio neuromuscular despolarizante, 232
caracterização de, 234, 234f
farmacologia, 234-238, 235f
- Bloqueio perioperatório de receptor β-adrenérgico, 390-391, 390t
- Bloqueios contínuos de nervos periféricos, com anestésicos locais, 219-220, 220t
- BNP. *Ver* Proteína natriurética tipo B
- Bolhas, 480
- Bradiarritmias, com fármacos antiarrítmicos, 420
- Bradicardia sinusal, 321
- Broncoconstrição
agonistas GABA e, 122, 123f
inibidores da acetilcolinesterase, 246
- Broncodilatação, com epinefrina, 352
- Brônquio, estrutura do, 454-455, 456f, 457f
- Bronquíolos respiratórios, 455
- Bunionectomia, 203
- Butirilcolinesterase, 232
atividade da, 235
variantes genéticas de, 236
- Butirofenonas, 729
antiêmbolo com, 731
efeitos colaterais de, 729-731, 730f
farmacocinética de, 729
neuroleptanalgesia com, 731
para NVPO, 577t, 579
- Bypass* cardiopulmonar (BCP), pressão arterial sistêmica durante e depois, 272, 272f
- C**
- Cafeína, 265
- Calciferol (vitamina D), 599t-601t, 606f, 607
- Cálcio, 374-375
concentração plasmática de, 335
deficiência em, 45
em líquidos intravenosos, 347-348
medição de, 375
papel do, 347
regulação do, 653

- Calcitonina, 621
- Cálculos de dose
taxa de perfusão de manutenção, 26, 30*t*
- Cálculos hemodinâmicos, 311-312, 313*t*
- CAM. *Ver* Concentração alveolar mínima
- Canais de cálcio voltagem-dependentes, 51
- Canais de potássio hERG, 48
inibitórios, 47
- Canais de sódio voltagem-dependentes, 48
- Canais iônicos dependentes de ligando, 47
- Canais iônicos excitatórios controlados por ligando, 47
- Canais iônicos inibitórios controlados por ligando, 47
- Canais iônicos voltagem-dependentes, 47-48
sódio, 48
- Cannabis*, 731-732
- Capacidade de difusão, em pacientes idosos, 755
- Capacidade de fechamento (CF), 460, 462-463
em pacientes idosos, 754
- Capacidade residual funcional (CRF), 459
em pacientes idosos, 754
obesidade e, 477
- Capacidade vital (CV), em pacientes idosos, 754
- Capilares
anatomia, 286-288, 286*t*, 287*f*
endotélio de, 287-288
fluxo sanguíneo em, 286-287
glomerular, 330, 331*f*
movimento de líquido através de membranas de, 288-290, 288*t*, 289*t*
peritubular, 330, 331*f*
pressão em, 289
pulmonar, 469-470, 470*f*
- Capilares glomerulares, 330, 331*f*
- Capilares peritubulares, 330, 331*f*
- Capilares pulmonares, 469-470, 470*f*
- Cápsula de Bowman, 325, 326*f*
- Carboxiemoglobina, 472*f*
- Cardiografia de impedância, 285-286
- Cardiomiócitos, 307
- Catecolaminas
naturais, 352-360
dopamina, 353*t*-354*t*, 355*f*, 358-360
epinefrina, 352-358, 353*t*-354*t*, 355*f*, 356*f*, 357*f*
norepinefrina, 353*t*-354*t*, 355*f*, 358
sintéticas, 353*t*-354*t*, 355*f*, 360-361
- Catecolaminas sintéticas, 353*t*-355*f*, 354*t*, 360-361
- CF. *Ver* Capacidade de fechamento
- CCPs. *Ver* Concentrados de complexo de protrombina
- Cegueira cortical, 61
- Cegueira pós-operatória, 61
- Células
anatomia das, 6*f*
membrana de, 5, 6*t*
transferência molecular através, 5, 7-8, 7*f*, 8*f*, 9*f*
- Células de Betz. *Ver* Células piramidais
- Células piramidais (Betz), 51*f*
- Centro emético, 61, 62*f*
- Centro vasomotor, 280-281
- Cerebelo, 50*F*, 53
disfunção, 53
- Cetogênese, 572
- Choque
espinal, 57
hemorrágico, 283, 285
não hemorrágico hipovolêmico, 285
neurogênico, 285
séptico, 285
- Choque hemorrágico, 283, 285
reanimação e, 764, 766
- Choque hipovolêmico, não hemorrágico, 285
- Choque neurogênico, 285
- Choque séptico, 285, 655
- Cianocobalamina (cobalamina, vitamina B₁₂), 599*t*-601*t*, 602*f*, 604-605
- Ciclo cardíaco
cálculos hemodinâmicos, 311-312, 313*t*
desempenho miocárdico, pré-carga, pós-carga e, 308, 310*f*, 311
eventos elétricos e mecânicos do, 307-308, 309*f*, 310*f*
- Ciclo de Krebs. *Ver* Ciclo do ácido tricarboxílico
- Ciclo do ácido cítrico, 567
- Ciclo do ácido tricarboxílico, 8
- Cicloplegia, 143
- Ciclooxigenase (COX)
inibição de, 195
via para, 186-187, 187*f*
- Ciclooxigenase-1 (COX-1), 186-187, 187*f*
- Ciclooxigenase-2 (COX-2), 187

- Circuito de reentrada, 320
- Circulação, do feto, 745f, 747
- Circulação brônquica, 292, 457
- Circulação coronária, 299-300, 299f
- Circulação esplênica, 559
- Circulação pulmonar, 292, 457, 464
- anatomia da, 292
 - anestésicos e, 487
 - circulação brônquica, 292
 - espaço do líquido intersticial, 294
 - farmacologia, 487
 - fluxo sanguíneo e distribuição, 294-295, 295f
 - patologia de, 296-297, 297t
 - pressão atrial esquerda, 293
 - pressão vascular, 292-293, 293f
 - vasoconstrição pulmonar hipóxica e, 488
 - vasodilatadores pulmonares e, 487-488
 - volume sanguíneo, 294, 294f
- Circulação sistêmica, 267
- características físicas de, 267-268, 269f, 269t, 270
 - após *bypass* cardiopulmonar (BCP), 272, 272f
 - distribuição de volume de sangue em, 269f
 - medição da pressão arterial por ausculta, 273
 - medidas da pressão venosa, 276-277
 - pressão de pulso nas artérias, 269t, 270-272, 271f, 272f
 - pressão hidrostática, 274, 276f
 - pressões normais em, 269t
 - quedas na pressão arterial, 270-273, 270f, 271f, 272f
 - válvulas venosas e mecanismo de bomba, 274-275
 - componentes de, 267
 - fluxo sanguíneo tissular, 278-280, 278f, 279t
 - função endotelial em, 267, 268t
 - linfáticos, 290-292, 291f
 - microcirculação. *Ver* Microcirculação
 - viscosidade sanguínea, 277-278, 277f
- Cirroze, 557
- Citocromo P450, 18, 37, 115, 120
- Citoplasma, 8
- Citoproteção, 402
- CIVD. *Ver* Coagulação intravascular disseminada
- classificação de, 711-721
- Clorhexidina, 679
- C_m. *Ver* Concentração mínima efetiva
- CO₂. *Ver* Dióxido de carbono
- Coagulação, 503, 504f, 505f
- agonistas GABA e, 125
 - alterações perioperatórios, 510
 - antitrombina e proteínas C e S, 508, 508t
 - avaliação laboratorial de, 528-530
 - epinefrina e, 357-358a
 - inflamação e, 508-509
 - iniciação de, 503, 504f, 505f, 506t
 - propagação de, 503-507, 504f, 506t, 507f
 - regulação endotelial da, 505f, 507-508, 508t
 - testes de, 509-510
- Coagulação intravascular disseminada (CIVD), 511
- Coagulopatia de diluição, 547
- Coagulopatia induzida por trauma, 544
- Coagulopatia por transfusão maciça, 544
- abordagens terapêuticas para, 545
 - alterações hemostáticas com, 545-546
 - perioperatório, 546-547
 - causas de hemorragia em, 546
 - coagulopatia por diluição para 547
 - efeitos adversos de, 545
 - fibrinólise para, 547
 - hemácias e anemia, em 546
 - hipofibrinogenemia, 547
 - hipotermia, acidose e, 546-547
 - monitorização durante, 547, 548f, 549
 - protocolos para, 546, 548fh
 - tratamento para, 545-546
- Cobre, em líquidos intravenosos, 351
- Coefficiente de partição cérebro: sangue, de anestésicos inalatórios, 93t
- Coefficiente de partição músculo:sangue, dos anestésicos inalatórios, 93t
- Coefficiente de partição óleo:gás, dos anestésicos inalatórios, 93t
- Coefficientes de partição, 92
- de anestésicos inalatórios
 - cérebro:sangue, 93t
 - gordura:sangue, 93t
 - músculo:sangue, 93t
 - óleo:gás, 93t
 - sangue:gás, 87f, 92, 93t
 - tecidos:sangue, 92, 93t, 94
- de opioides, 165t

- Coeficientes de partição tecido:sangue, de anestésicos inalatórios, 92, 93*t*, 94
- Coenzima Q10, 612*t*
- Colesterol, 555, 569
- Colinesterase plasmática. *Ver* Butirilcolinesterase
- Colite pseudomembranosa, 660, 664*t*-665*t*
- Colo do intestino, 564-565, 565*f*
- Coloides
albumina, 341-342, 344*t*
semissintética, 342, 344*t*
- Coloides líquidos intravenosos, 344*t*
albumina, 341-342, 344*t*
semissintética, 342, 344*t*
constituintes de cálcio, 347-348
cobre, 351
ferro, 350-351
fosfato, 350
magnésio, 345-347
potássio, 348-350
zinco, 351
cristaloides, 341, 343*t*
responsividade do líquido, 345
- Comissura anterior, 50
- Compatibilidade ABO, 518
- Complacência da via aérea, 463
- Complacência do sistema respiratório, 463
de pacientes idosos, 753-756, 753*t*, 754*t*, 755*f*, 756*f*
resistência de, 463
- Complacência vascular, 278-279
- Complexo QRS, 305*f*, 306
- Componentes do sangue, 512, 513*t*, 514*t*
AEH e C1 INH, 519
células vermelhas do sangue, 512-515
concentrados de plaquetas, 517
concentrados purificados de proteína, 518-519
plasma fresco congelado, 515-516, 515*t*
- Compostos benzilisoquinolinas, 238, 238*t*, 239*t*, 240*t*, 241
- Compostos de amônia quaternária, 680-681
- Compressão aortocava, materna, 741
- Concentração, resposta *vs.*, 28, 33*f*
- Concentração alveolar mínima (CAM)
de anestésicos inalatórios, 96, 98*t*
materna, 744
- Concentração mínima efetiva ($C_{m,e}$), para anestésicos locais, 204-205
- Concentrados de complexo de protrombina (CCPs), 519, 525-526
- Concentrados purificados de proteína
concentrados de complexo protrombínico, 519
concentrados de fibrinogênio, 518-519
fator de von Willebrand, 519
- Condução saltatória, 41
- Conjugação, 18
- Consciência, durante a anestesia, 52
- Consequências adversas da hipotermia perioperatória, 80*t*
efeitos benéficos de, 80
prevenção de, 80-81, 81*f*
- Constante de dissociação (pK), 21
- Contração, 231
- Contração isolada, 233
- Contraceptivos orais, 657-658
- Contrações atriais prematuras, 321
- Contrações nodais prematuras, 321
- Controle de ressuscitação de danos, 549, 550*t*
- Controle neural, da função cardíaca, 307, 307*f*
- Controle respiratório, 474, 475*f*
- Convulsões generalizadas, 250*t*
- Coração
anatomia do, 298-299
circulação coronariana, 299-300, 299*f*
de pacientes idosos, 750-752, 752*f*, 752*t*
eixo do eletrocardiograma, 302-303, 304*f*
sistema de condução cardíaco, 300-301, 300*f*
- Corno dorsal, na dor, 149, 151*f*
- Corpo caloso, 50, 50*f*
- Córtex, visual, 50
- Córtex auditivo, 50
- Córtex cerebral, 50, 51*f*
- Córtex motor, 50, 51*f*, 55*f*
- Córtex olfativo, 50
- Córtex parietal, 50
- Córtex somatossensorial, 50, 51*f*
- Córtex suprarrenal, 621-624, 622*t*
- Corticosteroides, 195, 196*t*, 197*t*, 198, 643-646, 644*f*, 645*t*
efeitos colaterais de, 651
eletrólitos e alterações metabólicas, com, 652-653
em períodos perioperatórios, 651-652
para a via aérea, 484-486, 485*t*
para NVPO, 577*t*, 579
sintético, 644*f*, 645*t*, 646-647, 647*f*
uso clínico de, 648-651
- Corticosteroides inalatórios, para via aérea, 484-485, 485*t*

- Corticosteroides sintéticos, 644f, 645t, 646-647, 647f
- Corticosterona, 622t
- Cortisol, 622t, 623-624
- Cortisona, 622t
- COX. *Ver* Cicloxigenase
- COX-1. *Ver* cicloxigenase-1
- COX-2. *Ver* Cicloxigenase-2
- Coxibes, 187
- CPAP. *Ver* Pressão positiva contínua na via aérea
- Crescimento bacteriano, com agonistas GABA, 126
- CRF. *Ver* Capacidade residual funcional
- Crianças. *Ver* Lactentes; Recém-nascidos
- Crioprecipitado, 516
- Crises parciais, 250t
- Cristaloides, 341, 343t
- Crítérios RIFLE, 338, 338f
- Curso de tempo do efeito do medicamento, 26, 27f, 28f, 29f
- Curvas de Frank-Starling, 283, 284f
- Curvas de função ventricular, 283, 284f
- CV. *Ver* Capacidade vital
- D**
- DE. *Ver* Dose efetiva
- Débito cardíaco
- alças de pressão-volume, 284f
 - anestésicos inalatórios e, 94-95, 95f, 101, 103f, 104f, 105f
 - cálculos hemodinâmicos para, 311-312, 313t
 - curvas ventriculares de função de, 283, 284f
 - determinantes de, 283
 - materna, 740-741, 740f
 - medição de, 285-286
 - regulação do, 283
 - síndrome de choque, 283, 285
- DECH. *Ver* Doença do enxerto contra o hospedeiro
- Déficit de pulso, 273
- Delírio de emergência, com
- ácido não γ -aminobutírico, 141-142
- Dendritos, 41, 42f
- Dependência, com agonistas GABA, 123
- Depuração de fármacos, anestésicos inalatórios e, 111
- Depuração hepática, 19, 19f, 20f
- Depuração intercompartimental, 24
- Depuração renal, 20
- de anestésicos locais, 207
- Depuração sistêmica, 24
- Dermátomo, 54, 56f
- Descompensação hemodinâmica, 5
- Desidratação, 5
- Desoxicorticosterona, 622t
- Despolarização, 44, 44f
- Diabetes insípido, 655
- Diabetes melito, 630, 631t
- Diferença de oxigênio alveolar-arterial (A-aDO₂), 468
- em pacientes idosos, 755
- Diferenças parciais de pressão alveolar para venosa, anestésicos inalatórios e, 96t
- Diferencial bloqueio de condução, 285
- Difusão, 5, 7t, 290
- Difusão tamponada, 243
- Digoxina, AINEs e, 194
- Di-hidropiridinas, 393t, 397-400
- Dinorfinas, 160
- Dióxido de carbono (CO₂)
- hidratação de, 492, 492f
 - resposta ventilatória ao, com anestésicos inalatórios, 108, 109f
 - transporte sanguíneo de, 471-472, 473f
- Discinesia tardia, 727
- Disfunção cognitiva pós-operatória, 51-52
- Disfunção hepática pós-operatória, 111, 114f
- Disritmias cardíacas, 316
- anestésicos inalatórios e, 104, 106f, 107f, 108f
 - antagonistas de receptores β -adrenérgicos para, 391
 - etiologia de, 316, 316t
 - magnésio e, 347
 - mecanismos da arritmia, 317
 - raquianestesia e, 222
 - tipos de
 - arritmias sinusais, 321
 - bloqueio cardíaco, 317-319, 318f, 319f, 320f
 - bloqueio de ramo, 319-320
 - bradicardia sinusal, 321
 - contrações atriais prematuras, 321
 - contrações nodais prematuras, 321
 - extrassístoles ventriculares, 322-323, 323f
 - fibrilação atrial, 322, 322f
 - fibrilação ventricular, 324, 324f

- flutter* atrial, 322
- reentrada, 320
- síndrome de pré-excitação, 320, 321*t*
- taquicardia paroxística atrial, 321-322
- taquicardia paroxística nodal, 321
- taquicardia sinusal, 320
- taquicardia ventricular, 323-324, 323*f*
- Distensibilidade vascular, 278
- Distribuição, 16-17, 16*f*
 - de anestésicos locais, 205, 206*f*
- Distribuição da perfusão, 464, 465*f*
 - ventilação correspondente com, 464, 466*f*, 467*f*, 468, 468*f*
- Distribuição da ventilação, correspondência da perfusão com, 464, 466*f*, 467*f*, 468, 468*f*
- Distribuição lenta, 25, 25*f*
- Distribuição rápida, 25, 25*f*
- Distúrbios acidobásicos
 - acidose de diluição, 498, 499*t*
 - acidose láctica, com agonistas GABA, 125-126
 - acidose metabólica
 - com agonistas GABA, 122, 125
 - com NPT, 597
 - acidose respiratória, 496-497, 496*t*
 - alcalose metabólica, 496*t*, 501
 - alcalose respiratória, 496*t*, 497, 501
 - ânion *gap* e, 500, 500*t*
 - classificação de, 495-496, 496*t*
 - compensação para, 501
 - íon hidrogênio em, 490, 491*f*
 - temperatura e, 501-502, 502*t*
- Distúrbios lipídicos, 447
- Distúrbios respiratórios do sono, 477, 756
- Diuréticos, 436, 437*f*
 - agonistas do receptor de dopamina, 437*f*, 438*t*-439*t*, 444-445
 - alça, 437, 437*f*, 438*t*-439*t*, 440-441
 - antagonistas da aldosterona, 437*f*, 438*t*-439*t*, 444
 - antagonistas do receptor da vasopressina, 445
 - antagonistas neprilissina, 445-446
 - como vasodilatadores, 404*t*, 409, 415
 - hipocalcemia com, 348
 - inibidores da anidrase carbônica, 436-437, 437*f*, 438*t*-439*t*
 - moduladores da aquaporina, 439*t*, 446
 - osmótica, 437*f*, 438*t*-439*t*, 442-443
 - peptídeos natriuréticos, 438*t*-439*t*, 445
 - poupadores de potássio, 404*t*, 437*f*, 438*t*-439*t*, 443-444
 - tiazídicos, 437*f*, 438*t*-439*t*, 441-442, 442*t*
- Diuréticos de alça, 437, 437*f*, 438*t*-439*t*, 440-441
- Diuréticos osmóticos, 437*f*, 438*t*-439*t*, 442-443
- Diuréticos poupadores de potássio, 437*f*, 438*t*-439*t*, 443-444
 - com vasodilatadores, 404*t*, 409
- Diuréticos tiazídicos, 437*f*, 438*t*-439*t*, 442*t*, 441-442
- DL. *Ver* Dose letal
- DNA, 8, 10*f*
- Doença cardíaca
 - isquêmica, 312-314
 - valvar. *Ver* doença cardíaca valvar
- Doença cardíaca isquêmica, 312-314
- Doença cardíaca valvar
 - com anestésicos inalatórios, 106-107
 - estenose aórtica, 314-315
 - insuficiência aórtica, 315-316
- Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), com transfusões de plaquetas, 517
- Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), 560-561, 757, 758*t*
- Doença dos enchedores de silo, 409
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 479-480, 484-486
- Doença respiratória crônica, 479-480
- Doenças genéticas, 38
- Doenças pulmonares restritivas, 480
- Dopamina, 47, 353*t*-354*t*, 355*f*, 358
 - antipsicóticos e, 262
 - dose-renal, 359
 - efeitos colaterais de, 359-360
 - usos clínicos, de 358-359
- Dor, 146
 - durante a gravidez, 746
 - em recém-nascidos e lactentes, 154-155
 - envelhecimento e, 760
 - fetal, 748, 749*f*
 - fisiologia do nervo periférico de, 146-148, 147*t*, 148*f*
 - impacto social de, 146
 - localização de, 155-156, 156*f*
 - neurobiologia da, 146, 147*t*
 - neuropática, 153-154
 - origem embriológica, 155-156, 156*f*
 - psicobiologia da, 153

- receptores para, 146, 147*t*
 - síndromes regionais complexas, 154
 - sistema nervoso central e, 149, 150*f*
 - corno dorsal, 149, 151*f*
 - modulação supraspinal, 149
 - sensibilização central, 149, 152*f*
 - teoria do portão para, 149, 151*f*
 - via ascendente para, 149
 - via descendente para, 152, 153*f*
 - transição aguda para crônica, 152-153
 - visceral, 154, 155*f*
 - Dor causada pela injeção, com agonistas GABA, 126, 128
 - Dor neuropática, 153-154
 - Dor visceral, 154, 155*f*
 - Dosagem em bólus, 26, 30*t*
 - Dose efetiva (DE), 31, 34*f*
 - Dose letal (DL), 31, 34*f*
 - Dose-renal de dopamina, 359
 - DPOC. *Ver* Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - DRGE. *Ver* Doença do refluxo gastroesofágico
- E**
- ECG. *Ver* Eletrocardiograma
 - Ecocardiografia, para débito cardíaco, 285
 - Edema, 291-292
 - pulmonar, 296
 - Edema pulmonar, 296, 520
 - Edema pulmonar hidrostático, 296
 - Edema pulmonar por permeabilidade, 296,
 - EEG. *Ver* Eletrencefalograma
 - Efedrina, 608
 - Efeito de concentração, de anestésicos inalatórios, 89, 89*f*
 - Efeito de primeira passagem hepática, 22
 - Efeito de segundo gás, dos anestésicos inalatórios, 89, 90*f*
 - Efeitos circulatórios
 - de ácido não γ -aminobutírico, 140-141, 140*t*
 - de anestésicos inalatórios, de 100-101
 - administração e duração, 101, 104*f*, 105*f*
 - arritmias cardíacas, 104, 106*f*, 107*f*, 108*f*
 - débito cardíaco e volume sistólico, 101, 103*f*
 - doenças preexistentes e terapia medicamentosa, 106-107
 - fluxo sanguíneo coronário, 106
 - frequência cardíaca, 101, 102*f*
 - pressão arterial média, 101, 101*f*, 102*f*
 - resistência vascular sistêmica, 101, 103*f*
 - respiração espontânea, 104, 106
 - Efeitos de ventilação
 - de ácido não γ -aminobutírico, 141
 - de agonistas GABA, 128
 - de opioides, 162-163, 173*f*, 174
 - de opioides no neuroeixo, 180
 - dos anestésicos inalatórios, 107
 - depressão ventilatória, 109-110
 - estimulação cirúrgica, 108-109, 110*f*
 - hipoxemia, 110
 - padrões de respiratórios, 107-108
 - resistência das vias respiratórias e irritabilidade, 110, 111*f*
 - resposta do dióxido de carbono, 108, 109*f*
 - dos benzodiazepínicos, 131-132, 134
 - Efeitos depressores ventilatórios, de anestésicos inalatórios, 109-110
 - Efeitos endócrinos, de dopamina, 359-360
 - Efeitos metabólicos
 - da epinefrina, 355
 - dos corticosteroides, 652-653
 - não catecolaminas sintéticas, 365, 365*f*
 - Efeitos no músculo esquelético
 - das estatinas, 450, 450*t*
 - de anestésicos inalatórios, 113-114
 - de corticosteroides, 653
 - de fármacos antipsicóticos, 728
 - Efeitos oculares
 - de corticosteroides, 650
 - de epinefrina, 357
 - Efeitos psicodélicos, do ácido não γ -aminobutírico, 141-142
 - Efeitos respiratórios, da dopamina, 360
 - Eficácia, 31, 33*f*, 34*f*
 - Eletrencefalograma (EEG), 57
 - agonistas GABA e, 128
 - classificação de ondas cerebrais para, 57, 58*f*
 - no reconhecimento consciente, 52
 - usos clínicos para, 57
 - Eletrocardiograma (ECG), 301
 - complexo QRS, 305*f*, 306*f*
 - deflexões normais de, 304-305, 305
 - derivações para, 301-302, 30*f*, 302*f*, 303*f*, 303*t*
 - eixo para, 302-303, 304*f*

- gravação de, 304s
 intervalo PR, 305f, 306
 intervalo QT, 305f, 306
 onda P, 305, 305f
 onda Q, 305f, 306
 onda T, 305f, 306
 segmento ST, 305f, 306
 sistemas de chumbo para, 303-304
- Eletrólitos
 alterações de, 652-653
 de recém-nascidos, 736-737
 epinefrina e, 356, 356f, 357f
- Eliminação de Hofmann, 238, 241
- Embolia pulmonar, 297
- EMLA. *Ver* Mistura eutética de anestésicos locais
- Enantiomerismo, 36
- Encefalinas, 160
- Encefalopatia, 604
- Endocitose, 5, 7, 7f
- Endorfinas, 47, 160, 178
- Endoteliopatia, 544
- Envelhecimento. *Ver também* Pacientes idosos
 dor e, 760
 neurofisiologia da, 759-760
 SNA e, 70
 troca gasosa e, 478-479
- Enzima glutatona-S-transferase (GST), 19
- Enzima MAO. *Ver* Monoaminoxidase, enzima
- Enzimas
 atividade de, 38
 fase I, 18-19
 fase II, 19
- Enzimas fase I, 18-19
- Enzimas fase II, 19
- Epilepsia, 57, 249, 250t
 materna, 255
 medicamentos para, 251t-252t
- Epinefrina, 352
 classificação, 353t-354t
 efeitos colaterais de, 352-358, 356f-357f
 usos clínicos, de 352
- Equação de Henderson-Hasselbalch, 493f
- Equilíbrio, 53
- Equilíbrio acidobásico, 335
- Equilíbrio de Donnan, 290
- Erva de São João, 608, 611t
- Escorbuto, 606
- Esfincter esofágico inferior, 560, 561f
- Esôfago, 560-561, 561f
- Espaço morto, 464-466, 468f
- Espasmo do músculo masseter, succinilcolina e, 238
- Espirometria, 459-460, 459t, 460f, 461f, 462f
- Estabilizadores de mastócitos, para inflamação na via aérea, 485t, 486
- Estado de mal epiléptico, 261
- Estatinas, 447-450, 448f, 449t, 569
- Estenose aórtica, 314-315
- Estenose mitral, 316
- Estereoquímica, 36-39, 38t
- Esterosseletividade, de anestésicos inalatórios, 97
- Esterilização, 681
- Esteroides, 195-198, 196t, 197t
 como bloqueio neuromuscular
 adespolarizante, 238t, 239t, 240t, 241-242, 241f
- Estimulação cirúrgica, anestésicos inalatórios e, 108-109, 110f
- Estimulação *train-of-four* (TOF), 233
- Estímulo tetânico, 233
- Estômago, 561-564, 562f, 563f
- Estratégia pH-*stat*, 502, 502t
- Estratégia α -*stat*, 502, 502t
- Estresse, metabolismo e, 572
- Estrogênios, 625, 656-657, 707
- Esvaziamento gástrico, 561-563, 563f
- Exames de função hepática, anestésicos inalatórios e, 111, 113f
- Excesso de bases (EB), 498-499
- Exocitose, 5, 7, 7f
- Expiração, 458
- Extrassístoles ventriculares, 322-323, 323f
- F**
- Facilitação pós-tetânica, 51
- Fadiga respiratória, 463
- Fadiga sináptica, 48-49
- Fagocitose, 7f
- Faixa sensorial, 50, 50f
- Faringe
 anatomia, 453
 innervação, 454
- Farmacocinética, 14-15
 absorção, 20
 bólus, 24-25, 25f
 da terapia de reposição de insulina, 631-632

- de ácido não γ -aminobutírico, 121*t*, 138
 - de agente de ligação relaxante seletiva, 247-248
 - de agonistas de receptores de dopamina, 444-445
 - de agonistas GABA, 120, 121*t*, 127
 - de agonistas opioides, 164-167, 165*t*, 170-172
 - de agonistas-antagonistas de opioides, 177
 - de anestésicos locais, 205
 - absorção e distribuição, 205, 206*f*
 - atividade vasodilatadora de, 205
 - eliminação renal e depuração, 207
 - extração pulmonar, 205-206
 - transferência placentária de, 206-207, 207*f*
 - valores de pK de, 205
 - de antagonistas do receptor de aldosterona, 444
 - de antagonistas dos receptores H_1 , 583, 584*t*
 - de antagonistas dos receptores H_2 , 586, 585*t*
 - de antagonistas dos receptores β -adrenérgicos, 379-382, 380*t*-381*t*, 382*t*
 - de antagonistas dos receptores α -adrenérgicos, 405-406
 - de antiarrítmicos, 421*t*
 - de antidepressivos tricíclicos, 714
 - de benzodiazepínicos, 132, 133*t*
 - de cannabis, 731
 - de cocaína, 223-224, 224*f*
 - de corticosteroides, 645*t*, 646
 - de diuréticos de alça, 437, 440
 - de diuréticos osmóticos, 442
 - de diuréticos poupadores de potássio, 443
 - de diuréticos tiazídicos, 437*f*, 441
 - de estatinas, 449-450
 - de fármacos antiepilépticos, 249, 256*t*-257*t*
 - de fármacos antipsicóticos, 725
 - de fibratos, 451
 - de glicosídeos cardíacos, 370
 - de heparina, 528
 - de inibidores da acetilcolinesterase, 245
 - de inibidores da anidrase carbônica, 436
 - de inibidores da bomba de prótons, 590*t*
 - de lítio, 722
 - de niacina, 451
 - de opioides no neuroeixo, 179
 - de succinilcolina, 234-235
 - depuração hepática, 19, 19*f*, 20*f*
 - depuração renal, 20
 - distribuição, 16-17, 16*f*
 - dos anestésicos inalatórios, 87*f*, 88
 - débito cardíaco, 94-95, 95*f*
 - diferenças de pressão parcial alveolar-para-venosa, 96*t*
 - pressão parcial alveolar, 88-91, 88*t*, 89*f*, 90*f*, 91*f*-92*f*
 - recuperação de, 95*f*, 96
 - solubilidade, 92-94, 93*t*, 94*f*
 - evoluções temporais do efeito do medicamento, 26, 27*f*, 28*f*, 29*f*
 - fase I enzimas, 18-19 *f*
 - fase II enzimas, 19
 - ionização, 21-22, 21*t*
 - ligação a proteínas, 17
 - meia-vida contexto-dependente, 26, 31*f*, 32*f*
 - metabolismo, 18
 - taxa de, 19, 19*f*
 - vias de, 18
 - modelos de
 - compartimental, 23-24, 23*f*, 24*f*
 - fisiológicos, 23
 - processos nulos e de primeira ordem, 23
 - se butirofenonas, 729
 - via de administração, 22
- Farmacocinética bólus, 24-25, 25*f*
- Farmacodinâmica, 26, 28
- anestésicos inalatórios de
 - concentração alveolar mínima, 96, 98*t*
 - inconsciência, 97
 - mecanismos de ação, 96-97
 - antagonistas do receptor de aldosterona, 444
 - concentração *versus* relações de resposta, 28, 33*f*
 - de agente de ligação relaxante seletiva, 248
 - de agonistas dos receptores de dopamina, 444-445
 - de diuréticos de alça, 437, 440
 - de diuréticos osmóticos, 442
 - de diuréticos poupadores de potássio, 443
 - de diuréticos tiazídicos, 437*f*, 441
 - de inibidores da anidrase carbônica, 436
 - de opioides, 163, 164*t*
 - de succinilcolina, 234-235

- dose eficaz e letal, 31, 34f
 interações medicamentosas, 33, 35f, 36
 potência e eficácia 28-29, 31, 33f, 34f
- Farmacogenômica, da succinilcolina, 234-235
- Fármacos antiarrítmicos, bloqueio neuromuscular adespolarizante e, 243
- Fármacos anticolinérgicos para a doença de Parkinson, 262,
 Estimulantes do SNC para, 263-265, 263t
 fármacos para, 261-262, 262t
 inibidores da monoaminoxidase para, 262
 inibidores periféricos da descarboxilase para, 263
 relaxantes musculares de ação central para, 265-266
- Fármacos antiepilépticos, 249, 250t
 concentrações plasmáticas de 250,
 dosagem de, 250, 253t-255t
 efeitos colaterais de, 253t-255, 255t
 estado de mal epilético, 261
 farmacocinética de, 249, 256t-257t
 interações medicamentosas do
 ligação a proteínas e, 249
 metabolismo acelerado e, 249-250
 mecanismo de ação de, 255
- Fármacos antiplaquetários, AINEs e, 194
- Fármacos bloqueadores neuromusculares, 232
 ação na JNM, 232
 adespolarizante, 226, 232
 caracterização de, 233, 233f
 farmacologia, 238, 238t, 239t, 240t,
 241-242, 241f
 potência de, 242-244
 bloqueadores dos canais de cálcio e, 401
 consciência e, 52
 despolarização, 232
 caracterização de, 234, 234f
 farmacologia, 234-238, 235f
 efeitos adversos de, 244
 efeitos autonômicos, 244
 liberação de histamina, 244
 reações alérgicas com, 244
 estrutura, 233
 limitações, 247
 monitorização da função neuromuscular após, 246
 reversão de, 244-246
- Fármacos da platina, 687t, 698
- Fármacos de ligação de tubulina, 691t-692t, 705-706
- Fármacos para a motilidade gastrointestinal, 582
 antagonistas dos receptores H₁, 583-586, 584f
 antagonistas dos receptores H₂, 585t, 586-587, 588t, 589f
 antiácidos, 582, 583t
 inibidores da bomba de prótons, 587-588, 590t
 procinéticos gastrintestinais, 588, 591-592, 593f
- Fármacos quimioterápicos, 683, 684f
 classificação de, 684, 685t-694t, 694
 resistência a, 683
 toxicidade, 694
- Fase de eliminação terminal, 25-26, 25f
- Fator de von Willebrand, 506-507, 519
- Fator tissular, na formação de coágulos, 505
- Fator VII ativado recombinante (rFVIIa), 525
- Fator XIII (FXIII), 506, 506t, 525
- Fatores de coagulação, 572
- Feixe de His, 300-301, 300f
- Fenda interveniente, 225
- Fenda sináptica, 42f, 45
 da JNM, 226, 228f
 potencial de ação através, 48, 49f
- Fenilalquilaminas, 393t, 397, 399f
- Feocromocitoma, 77
- Ferro
 deficiência de, 351
 em líquidos intravenosos, 350-351
- Fibras de Purkinje, 300, 300f
- Fibras nervosas aferentes, classificação, 41, 43t
- Fibras nervosas eferentes, 41
- Fibras pós-ganglionares
 do sistema nervoso parassimpático, 67-68, 69f
 do sistema nervoso simpático, 64, 67f, 68, 68f, 70f
- Fibras pré-ganglionares
 do sistema nervoso parassimpático, 67-68, 69f
 do sistema nervoso simpático, 64, 67f, 68f
- Fibratos, 448f, 451-452, 459t
- Fibrilação atrial, 322, 322f
- Fibrilação ventricular, 324, 324f, 763
- Fibrinogênio, na formação de coágulos, 505-506, 506t, 507f
 concentrados, 518-519

- Fibrinólise, 547
- Fígado, 552*t*
 anatomia, 551, 552*f*, 553*f*
 em pacientes idosos, 757
 fetal, 747-748
 fluxo sanguíneo. *Ver* Fluxo sanguíneo hepático
 colesterol, em, 669
 função de reservatório de, 554-555
 funções metabólicas, 555-557
 secreção biliar por, 553*f*, 555, 556*f*
- Filtração, 288-290, 288*t*, 289*t*
- Filtração glomerular, 20
- Filtrado glomerular, 326-328, 327*t*
- Fisiologia cardíaca
 anatomia
 de coração, 298-307, 299*f*-305*f*, 303*t*
 do pericárdio, 298
 miocárdio, 307
- Fisiologia fetal
 circulação, 745*f*, 747
 função hepática e metabolismo de medicamentos, 747-748
 toxicidade anestésica, 738, 748
 transferência de fármacos, 747
- Fisiologia materna
 alterações gastrointestinais, 744
 alterações pulmonares, 741-744, 742*f*, 743*f*
 alterações renais, 744
 cardiovascular, 738-741, 739*f*, 740*f*
 mudanças neurobiológicos, 744
- Fisiologia renal, 325
 anestesia e, 338-339, 339*f*
 corpo regulamento de líquido, 333-334
 de recém-nascidos, 736-737
 determinação da função renal, 335-336
 estrutura e função renal, 325-326, 326*f*
 aquaporinas, 328
 filtrado glomerular, 326-328, 327*t*
 sistema de contracorrente, 328, 329*f*
 transporte de urina da bexiga para, 328-329
 transporte tubular máximo, 328, 329*f*
 fluxo sanguíneo renal, 330, 331*f*, 332*f*, 333
 anestesia e, 338-339, 339*f*
 lesão renal aguda, 336-338, 337*f*, 338*f*
 transporte tubular máximo, 328
- Fisiologia respiratória, de recém-nascidos, 735, 736*t*
- Fisiologia uteroplacentária, 744, 745*f*, 746
 fluxo sanguíneo uterino, 746
 transferência de oxigênio, 743*f*, 746
- Flutter* atrial, 322
- Fluxo expiratório, em pacientes idosos, 754
- Fluxo sanguíneo
 cerebral, 57, 58*f*
 com agonistas GABA, 122
 com anestésicos inalatórios, 99-100, 100*f*
 em capilares, 286-287
 hepático, 551, 553-554, 554*f*
 com anestésicos inalatórios, 110, 112*f*
 no trato gastrointestinal, 557, 559
 nos músculos esqueléticos, 230
 nos pulmões, 296, 296*f*
 pulmonar, 294, 295, 295*f*
 renal, 330, 331*f*, 332*f*, 333
 anestesia e, 338-339, 339*f*
 tecido
 controle de, 279-280, 279*t*
 determinantes do, 278-279, 279*f*
 uterino, 746
- Fluxo sanguíneo cerebral (FSC), 57, 58*f*
 com agonistas GABA, 122
 com anestésicos inalatórios, 99-100, 100*f*
 nitrodilatadores e, 412
 opioides e, 163
- Fluxo sanguíneo coronário, com anestésicos inalatórios, 106
- Fluxo sanguíneo hepático, 551, 553-554, 554*f*
 com anestésicos inalatórios, 110, 112*f*
- Fluxo sanguíneo pulmonar *Ver* débito cardíaco
- Fluxo sanguíneo renal, 330, 331*f*, 332*f*, 333
 anestesia e, 338-339, 339*f*
- Fluxo sanguíneo tissular
 controle de, 279-280, 279*t*
 determinantes da, 278-279, 279*f*
- Formação reticular, 50*f*
- Fosfato, em líquidos intravenosos, 350
- Fosfodiesterase (PDE), inibidores, 372-374, 373*f*, 404*t*, 408-409
 circulação pulmonar e, 488
- Fosfolipídeos, 568
- Frequência cardíaca
 ácido não γ -aminobutírico e, 140*t*
 anestésicos inalatórios e, 101, 102*f*, 104*f*, 105*f*
 monitorização fetal, 746
 variabilidade de, 282

- FSC. *Ver* Fluxo sanguíneo cerebral
- FSH. *Ver* Hormônio foliculo-estimulante
- Função cardíaca, controle da, 307, 308f
- Função da linguagem, 50
- Função endócrina, 613
- Função endotelial
- de pacientes idosos, 752
 - em capilares, 287-288
 - na circulação pulmonar, 295
 - na circulação sistêmica, 267, 268t
 - na coagulação, 505f, 507-508, 508t
- Função hepática
- agonistas GABA e, 125
 - anestésicos inalatórios e, 110-111, 112f, 113f, 114f
 - estatinas e, 450
 - nitrodilatores e, 412
- Função mecânica respiratória, 458-459
- Função mental, com anestésicos inalatórios, 99
- Função plaquetária
- AINEs e, 187-188
 - na coagulação, 506-507
 - nitrodilatores e, 412
- Função renal
- agonistas GABA e, 125
 - AINEs e, 188, 193
 - anestésicos inalatórios e, 111-112
 - concentração de íons de hidrogênio e, 490-491, 494-495, 494f, 495f
 - em pacientes idosos, 758
 - materna, 744
 - nitrodilatores e, 412
- FXIII. *Ver* Fator XIII
- G**
- Gânglios basais, 52
- Gene humano relacionado com o *éter a-go-go* (hERG), 48
- Gengibre, 610t
- GH. *Ver* Hormônio do crescimento
- Gingko biloba, 610t
- Ginseng, 608, 610t
- Glândula pineal, 654-655
- Glândula tireoide, 619-621, 620f
- Glândulas paratireoides, 621
- Glândulas reprodutivas
- fármacos para, 656-658
 - gravidez, 625
 - menopausa, 625-626
 - menstruação, 625
 - ovários, 625
 - testículos, 624-625
- Glândulas salivares, 560
- Glicocorticoides, 195, 196t, 197t, 622t, 623-624
- Glicogênio, 566
- Glicólise anaeróbia, 568
- Glicoproteína IIb / IIIa, 541, 543t
- α_1 -glicoproteína ácida, ligação a, 17
- Glicose
- liberação de energia a partir de, 567-568
 - reguladores orais para, 635-640, 636t, 638t, 639t
- Glicosídeos cardíacos, 369-372, 369f
- Glóbulos vermelhos
- armazenamento e oxigenação tecidual
 - parâmetros para, 513, 515
 - lesões de armazenamento, 513
 - na coagulopatia transfusional maciça, 546
 - para transfusão, 512-513
- Glomérulo, 325
- Glucagon, 629, 629f, 629t
- Glucosamina, 612t
- Glucuronidação, 19
- Gonadotrofinas, 614, 615t, 654
- Gordura: coeficiente de partição do sangue, de anestésicos inalatórios, 93t
- Gravidez, 625
- anestésicos locais e, 205
 - antimicrobianos durante, 666, 667t-668t
 - convulsões durante, 255
 - dor durante, 746
- Grupo ricamente vascularizado, 16-17
- GST. *Ver* Enzimas glutationa-S-transferase
- H**
- HAP. *Ver* Hipertensão arterial pulmonar
- Hb. *Ver* Hemoglobina
- Hemácias. *Ver* Glóbulos vermelhos
- Hematócrito, 277-278, 277f
- Hematoma epidural, 531
- Hematoma espinal, 531
- Hemisférios cerebrais, 50, 51f
- dominante *versus* não dominante, 50-51
- Hemodinâmica pulmonar, 464
- Hemoglobina (Hb), 469-471, 472f
- materna, 743, 743f
- Hemorragia pós-parto, 549
- Hemorroidectomia, 203
- Hemossiderina, 351

- Hemostasia, 503, 504*f*, 505*f*
antitrombina e proteínas C e S, 508, 508*t*
coagulação
alterações perioperatórias na, 510
inflamação e, 508-509
iniciação de, 503, 504*f*, 505*f*, 506*t*
propagação de, 503-507, 504*f*, 506*t*, 507*f*
regulação endotelial, 505*f*, 507-508, 508*t*
teste de, 509-510
durante coagulopatia transfusional
maciça, 545-546, 547, 548*f*, 549
níveis críticos fatores para, 506
- Hepatócitos, 551, 552*t*
- Hepatotoxicidade, com anestésicos inalatórios, 111, 114*f*
- hERG. *Ver* Gene humano relacionado com o éter *a-go-go*
- Hérnia hiatal, 561
- Hidrólise, 18-19
- 3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima
- Hiperalgisia, 147-148
com agonistas opioides, 174, 174*f*
- Hiperalgisia primária, 148
- Hiperalgisia secundária, 148
- Hipercalcemia, 348, 653
- Hipercalcemia, 349-350
com IECA, 408
fármacos que causam, 348-349
succinilcolina e, 237
- Hipercarbia, com NPT, 597-598
- Hipercoagulabilidade pós-operatória, 510-511
- Hipercolesterolemia familiar, 447
- Hiperglicemia, com NPT, 597, 597*t*
- Hiperlipidemia, 447
ácidos graxos ômega-3 para, 452
agentes experimentais e de emergência para, 452
estatinas para, 447-450, 448*f*, 449*t*
fibratos para, 448*f*, 451-452, 459*t*
niacina para, 448*f*, 449*t*, 451
Resinas de ácidos biliares para, 448*f*, 449*t*, 450-451
tratamento para, 449*t*
- Hipermagnesemia, 346
- Hiperpolarização, 45
- Hipersensibilidade denervação, 77
- Hipertensão arterial pulmonar (HAP), 297*t*
- Hipertensão arterial sistêmica, 403
- Hipertensão essencial, antagonistas dos receptores β -adrenérgicos para, 389
intracraniana idiopática, 436
pulmonar, 297, 297*t*, 487-488
rebote, 406
sistêmica, 403
- Hipertensão intracraniana idiopática, 436
- Hipertensão pulmonar, 297, 297*t*, 487-488
- Hipertensão rebote, 406
- Hipertermia maligna, 721*t*
com agonistas GABA, 127
com anestésicos inalatórios, 114
- Hipertireoidismo, 641-642
- Hipertireoidismo de Graves, 642
- Hipervitaminose A, 607
- Hipervitaminose D, 607
- Hipnóticos, 119
nos pulmões, 489
- Hipoalbuminemia, 249
- Hipocalcemia, 45, 347-348, 653
- Hipocalemia, 349
arritmias cardíacas com, 416
causas por medicações, 348
- Hipocampo, 52
- Hipofibrinogenemia, 547
- Hipófise
anterior, 613-618, 614*t*, 615*t*, 616*f*, 617*t*, 618*t*
fármacos para, 654
hormônios da, 613, 615*t*
posterior, 618-619, 619*t*
fármacos para, 655-656
- Hipofosfatemia, 350
- Hipoglicemia
com NPT, 597
com reposição de insulina, 634
- Hipomagnesemia, 346
arritmias cardíacas com, 416
- Hipotálamo, 50*f*, 52
hormônios do, 613, 614*t*
- Hipotensão, durante a anestesia, 655
- Hipotensão ortostática, em pacientes idosos, 752
- Hipotermia
bloqueio neuromuscular adespolarizante e, 243
coagulopatia transfusional maciça e, 546-547
distúrbios acidobásicos durante, 502, 502*t*

- memória e, 51
 perioperatório
 consequências adversas
 perioperatórias, 80t
 efeitos benéficos de, 80
 prevenção de, 80-81, 81f
- Hipótese do volume crítico. *Ver* Teoria de Meyer-Overton
- Hipotireoidismo, 641
- Hipovolemia, 2, 5
- Hipoxemia, anestésicos inalatórios e, 110
- Hipóxia de difusão, de anestésicos inalatórios, 96
- Hipóxia de hepatócitos, 110
- Histamina, com bloqueadores neuromusculares, 244
- Homeostasia, manutenção de, 644, 645
- Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 614-615, 615t, 617, 618t, 654
- Hormônio anti-diurético, 280
- Hormônio da paratireoide (PTH), 621
- Hormônio do crescimento (GH, somatotrofina), 613-614, 615t, 616f, 617t, 654
- Hormônio estimulante da tireoide (TSH), 615t, 617-618, 641
- Hormônio foliculo-estimulante (FSH), 614, 614t, 615t
- Hormônio luteinizante (LH), 614, 614t, 615t
- Hormônios
 controle da função cardíaca através de, 307
 controle do fluxo sanguíneo tissular através de, 280
 da hipófise, 613, 615t
 do hipotálamo, 613, 614t
 mecanismo de ação de, 613
- Hormônios ovarianos, 625
- 5-HT. *Ver* Serotonina
- I**
- Icterícia 555
 obstrutiva 728
- IECA. *Ver* Inibidores da enzima conversora da angiotensina
- Íleo, 560
- Imunonutrição, 598
- Inconsciência, mecanismos induzidos pelos anestésicos, por anestésicos inalatórios, 97
- Índice de tensão-tempo, ácido não γ -aminobutírico e, 140T
- Índice de trabalho minuto, ácido não γ -aminobutírico e, 140T
- Inflamação
 coagulação e, 508-509
 nas vias aéreas e, 484
 corticosteroides inalatórios, 484-485, 485t
 corticosteroides sistêmicos, 485-486, 485t
 estabilizadores de mastócitos, 486, 485t
 metilxantinas, 485t, 486
 modificadores de leucotrienos para, 485t, 486
 transfusão e, 519
- Inibidor de C1 esterase (C1INH), 519
- Inibidores da acetilcolinesterase
 efeitos colaterais de, 245-246
 farmacocinética de, 245
 limitações, 247
 mecanismos de ação, 245
 monitorização da função neuromuscular com, 246
- Inibidores da anidrase carbônica, 436-437, 437f, 438t-439t
- Inibidores da bomba de prótons, 587-588, 590t
- Inibidores da descarboxilase periférica, para a doença de Parkinson, 263
- Inibidores da enzima conversora da angiotensina, 404t, 408
- Inibidores da HMG-CoA redutase. *Ver* 3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima inibidores da redutase A
- Inibidores da MAO. *Ver* Monoaminoxidase, inibidores da
- Inibidores da topoisomerase, 689t-691t, 701-705, 702f, 704f, 705t
- Inibidores de aromatase, 693t, 707
- Inibidores de PDE. *Ver* Fosfodiesterase, inibidores
- Inibidores diretos da trombina, 531-532, 533t-534t
- Inibidores do fator Xa, 536t-538t
- Inibidores do receptor da angiotensina II, 408
- Inibidores plaquetários, 539, 540t, 541, 542t
- Inibidores seletivos da fosfodiesterase, 372-374, 373f
- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), 708-709, 710t-711t, 712-713
 anestesia e, 713

Inspiração, 458
 Insuficiência aórtica, 315-316
 Insuficiência cardíaca, 314, 315*t*
 Insuficiência cardíaca congestiva, antagonistas do receptor β -adrenérgico para, 391
 Insulina, 626-629, 626*f*, 627*f*, 627*t*, 628*f*
 resistência a, 635
 terapia de reposição para, 631
 efeitos colaterais de, 634-635
 farmacocinética de, 631-632
 preparações e liberação de, 632-633, 633*t*
 Interações medicamentosas, 33, 35*f*, 36, 38-39
 com ácido não γ -aminobutírico, 142
 com agonistas opiáceos, 169
 com AINEs, 194
 com antagonistas dos receptores H_2 , 589*t*
 com antiácidos, 583*t*
 com antidepressivos tricíclicos, 715
 com benzodiazepínicos, 131-132
 com bloqueadores de canais de cálcio, 400-401, 402*t*
 com glicosídeos cardíacos, 372
 com IMAO, 719
 com ISRS, 709, 712
 com lítio, 723, 724*t*, 725*t*
 com medicamentos antipsicóticos, 728
 com metilxantinas, 264-265
 com reposição de insulina, 635
 de medicamentos antiepiléticos
 metabolismo acelerado e, 249-250
 ligação a proteínas e, 249
 Intervalo PR, 305*f*, 306
 Intervalo QT, 305*f*, 306
 Intervalo QTc, butirofenonas e, 729-730, 730*f*
 Intestino delgado, 564, 564*t*
 Iodo, 679-680
 Iodóforos, 680
 Ionização, 21-22, 21*t*
 Íons
 concentração plasmática de, 334-335, 335*f*, 336*f*
 diâmetros de, 9*t*
 Irritabilidade da via aérea, anestésicos inalatórios e, 110, 111*f*
 Isômeros ópticos, 36
 Isquemia miocárdica, antagonistas dos receptores β -adrenérgicos para, 391
 ISRSs. *Ver* Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

J

JNM. *Ver* Junção neuromuscular
 Junção neuromuscular (JNM), 225-226, 227*f*
 acetilcolinesterase na, 244
 anestésicos inalatórios e, 113
 fármacos bloqueadores neuromusculares na, 232
 fenda sináptica de, 226, 228*f*
 nAChR na, 226, 228, 229*f*
 vesículas sinápticas de, 226, 227*f*

K

Kava-kava, 610*t*

L

LABA. *Ver* Agonistas β -adrenérgicos de ação prolongada
 Lactentes
 dor em, 154-155
 troca gasosa em, 478
 Laringe, 453-454, 454*f*, 455*f*
 LAST. *Ver* Toxicidade sistêmica do anestésico local
 LCS. *Ver* Líquido cerebrospinal
 Lente, 60, 60*f*
 Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), 512, 519-522, 520*t*, 521*f*
 Lesão renal aguda (LRA), 336
 causas intrínsecas, 337
 classificação de, 336-337, 337*f*
 diagnóstico de, 338, 338*f*
 nefropatia obstrutiva pós-renal com, 337
 perioperatório, 340*t*
 Leucorredução, 517
 Leucovorin, 605
 LH. *Ver* Hormônio luteinizante
 Linfáticos, 290-292, 291*f*
 Lipoaspiração tumescente, 223
 Lipodistrofia, com reposição de insulina, 635
 Lipoproteínas, 569, 570*t*
 classificação de, 447, 448*t*
 ligadas a, 17
 metabolismo de, 447, 448*f*
 Líquido cerebrospinal (LCS), 59, 59*f*
 Líquido extracelular, 1, 3*f*, 4*f*
 regulação do, 333
 Líquido intersticial, 1, 3*f*, 4*f*
 espaço, 294
 pressão de, 289
 osmótica coloidal, 290
 Líquido intracelular, 1, 3*f*, 4*f*

- Líquidos corporais, 1
 compartimentos, 3-*f*
 constituintes, 2, 2*f*
 composição de, 341, 342*f*
 dos recém-nascidos, 736-737
 manejo de, 2, 5
 osmolaridade, 333-334
 osmose de, 2, 4*f*
 por idade e sexo, 1, 2*t*
 regulação de, 333-334
 tonicidade de, 2
 volume de, 1-2
- Líquidos hipertônicos, 2
- Líquidos hipotônicos, 2, 5
- Lítio, 722
 AINEs e, 194
 efeitos colaterais de, 722-723
 farmacocinética de, 722
 interações medicamentosas com, 723, 724*t*, 725*t*
- Lobo frontal, 50, 50*f*
- Lobo occipital, 50, 50*f*
- Lobo parietal, 50*f*
- Lobo temporal, 50, 50*f*
- LRA. *Ver* Lesão renal aguda
- M**
- Macrolídeos, 592, 593*f*
- Magnésio
 bloqueio neuromuscular adespolarizante e, 243
 circulação pulmonar e, 487
 concentração plasmática de, 335
 líquidos intravenosos, 345-347
 o papel de, 345-346
- Maldição de Ondina, 474, 476
- Marca-passo ectópico, 317
- Mecanismo de bomba, 274-275
- Mecanismos de ação
 antagonistas de receptores α -adrenérgicos, 376, 406, 407*f*
 antagonistas dos receptores de β -adrenérgicos, 378-379, 403
 antiarrítmicos, 416-417, 416*f*
 de ácido não γ -aminobutírico, 138
 de agonistas GABA, 120, 127
 de anestésicos inalatórios
 estereosseletividade, 97
 inconsciência, 97
 teoria Meyer-Overton, 96-97
 de anestésicos locais, 203, 204*f*
 bloqueio dependente da frequência, 204
 bloqueio diferencial da condução, 285
 canais de sódio, 203
 concentração mínima efetiva, 204-205
 durante a gravidez, 205
 local de objetivos de ação, 204
 de antagonistas dos receptores H_2 , 586, 585*t*
 de antidepressivos tricíclicos, 714
 de benzodiazepínicos, 130, 131*f*
 de bloqueadores do canal de cálcio, 393, 397, 398*f*
 de corticosteroides, 643-644
 de fármacos antiepilépticos, 255
 de fármacos antipsicóticos, 724-725
 de glicosídeos cardíacos, 370-371
 de hormônios, 613
 de IMAO, 717
 de inibidores da acetilcolinesterase, 245
 de inibidores da ECA, 407-408
 de metilxantinas, 264
 de nitrodilatações, 411, 413-414
 de opioides, 160
- Medicação pré-operatória
 com hormônios da parotíde para, 134-135
 com IECA para, 408
 inibidores da bomba de prótons para, 588
- Medicamentos antipsicóticos, 724, 726*t*
 dopamina e, 262
 efeitos colaterais de, 727-728
 farmacocinética de, 725
 interações medicamentosas com, 728
 mecanismo de ação do, 724-725
- Medida auscultatória, da pressão arterial, 273
- Medula. *Ver* tronco cerebral
- Medula espinal, 53-57
 impulsos sensoriais periféricos, 61, 64*f*
 nervos, 54, 56*f*
 substância branca, 54, 54*f*
 substância cinzenta, 53, 54*f*
 tratos piramidal e extrapiramidal, 54, 55*f*
- Meia-vida
 contexto-dependente, 26, 31*f*, 32*f*
 de agonistas GABA, 120
 de agonistas opiáceos, 165*t*, 168, 168*f*, 170-172
 de anestésicos inalatórios, 96
 de eliminação

- de agonistas opioides, 165*t*, 166-168, 172
- de succinilcolina, 234
- Meia-vida contexto-dependente, 26, 31*f*, 32*f*
 - de agonistas GABA, 120
 - de agonistas opiáceos, 165*t*, 168, 168*f*, 170-172
 - de anestésicos inalatórios, 96
- Meia-vida de eliminação
 - de agonistas opiáceos, 165*t*, 166-168, 172
 - de succinilcolina, 234
- Melatonina, 612*t*, 654-655
- Membrana pós-sináptica, 49*f*
 - de JNM, 225
- Membrana pré-sináptica, 49*f*
- Memória, 51-52
- Memória de curto prazo, 51
- Memória de longo prazo, 51
- Menopausa, 625-626
- Menstruação, 625
- Metabolismo, 18
 - agente de ligação relaxante seletiva, 247-248
 - agonistas de opioides, 166-167, 170-172
 - antagonistas de receptores β -adrenérgicos e, 388
 - de ácido não γ -aminobutírico, 138-139
 - de agonistas GABA, 127
 - de anestésicos locais
 - amidas, 207-209
 - ésteres, 209-210
 - de benzodiazepínicos, 132, 134*f*
 - de fármacos antiepilépticos, 249-250
 - de fármacos antipsicóticos, 725
 - de lipoproteínas, 447, 448*f*, 448*t*
 - de nitrodilatadores, 411
 - de nutrientes, 566, 567*f*, 567*t*, 568*f*
 - estresse e, 572
 - hidratos de carbono, 566-568
 - fígado e, 555-556
 - lipídeos, 568-569, 570*t*
 - fígado e, 556
 - pelo fígado, 555-557
 - proteínas, 569, 571-572, 571*t*
 - fígado e, 556-557
 - taxa de, 19, 19*f*
 - vias de, 18
- Metabolismo das proteínas, 569, 571-572, 571*t*
 - fígado e, 556-557
- Metabolismo de carboidratos, 566-568
 - fígado e, 555-556
- Metabolismo lipídico, 568-569, 570*t*
 - fígado e, 556
- Metarteríolas, 286, 287*f*
- Metemoglobinemia
 - com anestésicos locais, 216
 - com nitrodilatadores, 413-414
- Metilxantinas, 264-265
 - para inflamação de via aérea, 485*t*, 486
- Mialgias, succinilcolina e, 237-238
- Miastenia grave, 49, 651
- Microcirculação, 286
 - anatomia, 286-288, 286*t*, 287*f*
 - endotélio capilar, 287-288
 - fluxo sanguíneo em, 286-287
 - movimento de líquido através das membranas, 288-290, 288*t*, 289*t*
- Midríase, 143
- Mielina, 41, 42*f*
- Mineralocorticoides, 195, 196*t*, 197*t*, 621-623, 622*t*
- Miocárdio, 307
 - desempenho de, 308, 310*f*, 311
- Mioclona, com GABA
 - agonistas, 127-129
- Miótomo, 54
- Mistura eutética de anestésicos locais (EMLA), 219
- Mistura racêmica, 36-37
- Mitocôndrias, 8
- Modelo de compartimento único, 23, 23*f*
- Modelos compartimentais da farmacocinética, 23-24, 24*f*
 - compartimentos múltiplos, 23*f*, 24
 - um compartimento, 23, 23*f*
- Modelos fisiológicos de farmacocinética, 23
- Modelos multicompartmentais, 23*f*, 24
- Modificadores de leucotrienos, para inflamação na via aérea, 485*t*, 486
- Modulação, 146, 147*t*
- Modulação imunitária
 - com dopamina, 359-360
 - transusão e, 522
- Modulação sináptica, 48
- Modulação supraspinal da nocicepção, 149
- Moduladores de transdução de sinal, 692*t*-693*t*, 706-707
- Moléculas, diâmetros de, 9*t*
- Monitorização da frequência cardíaca fetal, 746

- Monoaminoxidase (MAO), enzima, 717, 718f
 Monoaminoxidase (MAO), inibidores, 716-717
 anestesia e, 720
 efeitos colaterais de, 718
 interações medicamentosas com, 719
 mecanismo de ação, 717
 overdose de, 719
 para a doença de Parkinson, 262
 restrições dietéticas com, 717t, 718-719
- Monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), 46f, 47
- Monóxido de carbono, com o metabolismo de anestésicos inalatórios, 117
- Morte relacionada à bradicardia, 124
- Mostardas nitrogenadas, 685t, 695-697
- Movimento paradoxal das cordas vocais, benzodiazepínicos e, 136
- Mudanças de temperatura perioperatórias durante a anestesia, 77, 78t, 79, 79f
 medição de, 80
- Músculo liso, 230-231
 das vias aéreas, e epinefrina, 352
 uterino, 231
- Músculos. *Ver também* Músculos esqueléticos
 contração de, 231
 lisos, 230-231
 respiratórios, 457-458
 tipos de, 225
- Músculos esqueléticos
 contração de, 231
 em pacientes idosos, 759, 759t
 gânglios basais e, 52
 transmissão neuromuscular e acoplamento excitação-contração, 230
 unidades motoras de, 225, 226f
- Músculos respiratórios, 457-458
- N**
- nAChR. *Ver* Receptores nicotínicos de acetilcolina
- Narcóticos, 157
- Nasofaringe, 453
- Náusea, 61, 62f
 induzida pelo movimento, 577-578
 opioides e, 163, 174
- Náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO), 575
 fisiopatologia de, 575-576, 576f
 incidência de 575
- intervenções farmacológicas para, 577, 577t
 antagonistas do receptor de 5-HT₃, 577t, 579-581
 antagonistas do receptor de histamina, 577t, 581
 anticolinérgicos, 577-578, 577t
 benzamidás, 577t, 579
 benzodiazepínicos, 577t, 579
 butorfenonas, 577t, 579
 corticosteroides, 577t, 579
 profilaxia para, 576-577
- Necessidades metabólicas cerebrais de oxigênio com agonistas GABA, 122
 com anestésicos inalatórios, 99
- Néfron, 326, 326f, 436, 437f
- Néfron justamedular, 326f
- Nefropatia obstrutiva, 337
 pós-renal, 337
- Nefrotoxicidade do halogeneto de vinila, com anestésicos inalatórios, 112
- Nefrotoxicidade induzida pelo fluoreto, com anestésicos inalatórios, 111
- Neoglicogênese, 566, 572, 623
- Neprilisina (NEP), antagonistas, 445-446
- Nervo motor, 225, 226f, 230
- Nervos cranianos, 67, 68f
- Nervos periféricos, 41, 44
 dor e, 146-148, 147t, 148f
- Neurobiologia, maternal, 744
- Neurofisiologia
 de recém-nascidos, 737, 748, 749f
 do envelhecimento, 759-760
- Neuroleptanalgesia, 731
- Neurônios, 41, 42f
 da medula espinal, 54, 56f
 periférica, 41, 44
 potencial de ação de, 44-45, 44f
 anormal, 45
 propagação de, 44f, 45
 responsividade de, 49
- Neurônios motores, 63-64
- Neuropatia autonômica diabética, 70, 77
- Neuropatia óptica isquêmica (NOI), 60-61
- Neuropatia periférica, com anestésicos inalatórios, 115
- Neurotoxicidade, com anestésicos locais, 399-400, 215f
- Neurotransmissor, 42f, 45, 45t
 interações de receptores com, 68, 71t-72t

- Neutrófilos, transfusão e, 522
- Niacina. *Ver* Ácido nicotínico
- Nistagmo, 139
- Nitratos, 404*t*, 413-415
- Nitrodilatadores, 404*t*, 411-415
- Nitrosoureas, 686*t*, 697-698
- N-metil-D-aspartato (NMDA), 12, 51, 184
- NO. *Ver* Óxido nítrico
- Nó atrioventricular (AV), 300, 300*f*
- Nó AV. *Ver* Nó atrioventricular
- Nó SA. *Ver* Nó sinoatrial
- Nó sinoatrial (SA), 300, 300*f*
- Nociceção, 146
- corno dorsal para, 149, 151*f*
- modulação supraspinal de, 149
- Nociceptores, 146-147, 147*t*, 148*f*
- NOI. *Ver* Neuropatia óptica isquêmica
- Norepinefrina, 47, 353*t*-354*t*, 355*f*, 358
- efeitos colaterais de, 358
- inibição de transporte, 183
- no sistema nervoso simpático, 68, 70*f*
- receptores para, 68-69, 71*t*-72*t*, 73*t*-74*t*
- utilizações clínicas, de 358
- Normovolemia, 2
- Nós de Ranvier, 41, 42*f*
- NPT. *Ver* Nutrição parenteral total
- Núcleo, 8
- Nutrição
- apoio, 594-595, 595*t*
- imunonutrição, 598
- Nutrição enteral, 594-596
- Nutrição parenteral, 594, 596-598, 597*t*
- de curto prazo, 596
- de longo prazo. *Ver* nutrição parenteral total
- Nutrição parenteral total (NPT), 594, 596-597
- efeitos colaterais de, 597-598, 597*t*
- monitorização durante, 598
- NVPO. *Ver* Náuseas e vômitos pós-operatórios
- O**
- Obesidade, 573-574, 573*t*, 574*t*
- troca gasosa e, 477
- Ocitocina, 619, 619*t*, 656
- Oclusão da artéria central da retina, 61
- Óleo de peixe. *Ver* Ácidos graxos ômega-3
- Onda P, 305, 305*f*
- Onda Q, 305*f*, 306
- Onda T, 305*f*, 306
- Ondas δ , 57, 58*f*
- Ondas cerebrais, classificação, 57, 58*f*
- Ondas β , 57, 58*f*
- Ondas θ , 57, 58*f*
- Ondas α , 57, 58*f*
- Opioides, 157
- alergias a, 179
- antidepressivos tricíclicos e, 715
- circulação pulmonar e, 487
- como analgésicos de ação periférica, 198
- efeitos colaterais de, 160-163, 164*t*
- estrutura química de, 157, 158*f*, 159*f*, 160
- IMAO e, 719
- mecanismo de ação de, 160
- mecanismos endógenos de modulação da dor de, 160
- neuroaxial, 179
- efeitos colaterais de, 180-182
- farmacocinética de, 179
- nos pulmões, 489
- para PCA, 179, 180*t*, 181*f*
- receptores para, 160, 161*t*
- requisitos anestésicos e, 179
- retirada, 163, 164*t*
- semissintético, 157
- sintético, 157, 158*f*, 159*f*, 160 tolerância de, 163
- ácido não γ -aminobutírico para, 140
- Opioides neuroaxiais, 179
- efeitos colaterais de, 180-182
- farmacocinética de, 179
- Opioides semissintéticos, 157
- Opioides sintéticos, 157, 158*f*, 159*f*, 160
- Orofaringe, 453
- Osmorreceptor do hormônio arginina-vasopressina, 334
- Osmose, 2, 4*f*
- Osteoporose, 652-653
- Ovários, 625
- Overdose
- com anticolinérgico, 145
- com não catecolamínicos sintéticos, 365-366
- com opioides, 163
- de AINEs, 193*t*, 195
- de antidepressivos tricíclicos, 716, 716*t*
- de IMAO, 719
- Oxidação, 18
- Óxido nítrico (NO), 267, 295, 404*t*, 409-410, 410*f*
- circulação pulmonar e, 488

Oxigenação materna, 741, 742f, 743
na ressuscitação, 766-767

Oxigênio hiperbárico, troca gasosa e, 478

Oxi-hemoglobina, 469-470
curva de dessaturação, 471

P

Pacientes idosos, 38, 750

- a troca gasosa em, 478-479
- agentes antimicrobianos e, 666
- do sistema cardiovascular, 750-753, 752f, 752t
- função gastrointestinal em, 757-758, 758t
- função renal em, 758
- músculos esqueléticos em, 759, 759t
- na termorregulação, 756-757, 757t
- sistema respiratório, 753-756, 753t, 754t, 755f, 756f

Pacientes infectados pelo HIV,
antimicrobianos e, 666

Padrões respiratórios anormais, 474, 476

PAM. *Ver* Pressão arterial média

Pâncreas, 565, 626

- glucagon, 629, 629f, 629t
- insulina, 626-629, 626f, 627f, 627t, 628f
- peptídeo pancreatina, 626
- somatostatina, 626

Parada cardíaca, 651, 655-656

- com raquianestesia, 222
- refratária, 655-656
- ressuscitação e, 763-764

Parada respiratória, 764-765

Paralisia espástica, 64

Paralisia flácida, 64

Paratormônio. *Ver* Hormônio da paratireoide

Pasteurização, 681-682

PEEP. *Ver* Pressão positiva ao final da
expiração

PEEP-intrínseco, 480

Pelagra, 603

Peptídeo natriurético atrial, 438t-439t, 445

Peptídeo natriurético cerebral, 438t-439t, 445

Peptídeo natriurético renal (urodilata), 333

Peptídeo pancreatina, 626

Peptídeos natriuréticos, 438t-439t, 445

Percepção, 146, 147t

Percepção consciente, 52

Pericárdio, anatomia, 298

Peristaltismo, 560

PESS. *Ver* Potenciais evocados
somatossensoriais

PFC. *Ver* Plasma fresco congelado

pH, 21

PIC. *Ver* Pressão intracraniana

Pinocitose, 7f

Pipicoloxilidida, 203

Piridoxina (vitamina B6), 599t-601t, 602f, 603

Piridoxina, levodopa e, 262-263

pK. *Ver* Constante de dissociação

Plasma, 1, 3f, 4f. *Ver também* Plasma
congelado fresco

- crioprecipitado, 516
- íons e ureia em, 334-335, 335f, 336f
- solvente/detergente-tratado, 516
- transfusão de, 515-516, 515t

Plasma fresco congelado (PFC), 515-516, 515t

- crioprecipitado, 516
- para coagulopatia transfusional maciça,
547, 548f
- tratado com solvente/detergente, 516

Plasma tratado com solvente/detergente, 516

Pós-carga, 308, 310f, 311

Potássio

- antagonistas do receptor β -adrenérgico e,
388
- concentração plasmática de, 327t, 334,
335f, 336f
- deficiência na, 45
- em líquidos intravenosos, 348-350
- o papel de, 348

Potência, 28-29, 31, 33f, 34f

Potenciais evocados, 59

- com anestésicos inalatórios, 100

Potenciais evocados somatossensoriais
(PESS)

- com agonistas GABA, 123, 128
- no reconhecimento consciente, 52, 59

Potenciais evocados visuais, 59

Potencial de abuso, de agonistas GABA, 126

Potencial de ação, 42f, 44-45, 44f

- anormal, 45
- cardíaco, 307, 416f
- propagação do, 44f, 45, 48, 49f

Potencial de ação cardíaco, 307, 416f

Potencial de repouso da membrana, 44,
44f, 48

Pré-carga, 308, 310f, 311

Pré-eclâmpsia, 346-347

Pressão arterial média (PAM)

- ácido não γ -aminobutírico e, 140t
- com anestésicos inalatórios, 101, 101f,
102f, 104f, 105f

- Pressão arterial sistêmica medida por ausculta da, 273
- após *bypass* cardiopulmonar (BCP), 272, 272f
 - átrio direito, 273-274, 274f, 275t
 - declínios progressivos em, 270-273, 270f, 271f, 272f
 - regulação do, 280
 - mecanismos de ação moderadamente rápidos para, 282
 - mecanismos de ação rápida para, 280-282
 - mecanismos de longo prazo para, 283
 - variações respiratórias em, 282
- Pressão atrial direita, 273-274, 274f, 275t
- ácido não γ -aminobutírico e, 140t
- Pressão atrial esquerda, 293
- Pressão barométrica, troca gasosa e, 477-478
- Pressão coloidosmótica de líquido intersticial, 290
- plasma, 289-290
- Pressão cricoide, 560, 561f
- Pressão crítica de fechamento, 278
- Pressão da artéria pulmonar, de ácido não γ -aminobutírico e, 140t
- Pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), 293
- Pressão de pulso, nas artérias, 269t, 270-272, 271f, 272f
- Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, ácido não γ -aminobutírico e, 140t
- Pressão hidrostática, 274, 276f
- Pressão intracraniana (PIC), 60
- agonistas GABA e, 122
 - com agonistas opioides, 169,
 - com anestésicos inalatórios, 100
 - opíoides e, 163
 - succinilcolina e, 237
- Pressão intragástrica, succinilcolina e, 237
- Pressão intraocular
- agonistas GABA e, 125
 - succinilcolina e, 237
- Pressão osmótica plasma colóide, 289-290
- Pressão parcial alveolar, de anestésicos inalatórios, 88, 88t
- efeito de concentração, 89, 89f
 - impacto da solubilidade em, 90-91
 - pressão parcial inalada, 88-89
 - segundo efeito de gás, 89, 90f
 - sistema respiratório anestésico, 91
 - ventilação espontânea vs. mecânica, 90, 91f-92f
- Pressão parcial inspirada, de anestésicos inalatórios, 88-89
- Pressão positiva ao final da expiração (PEEP), 463
- auto e intrínseca, 480
- Pressão positiva contínua na via aérea (CPAP), 463
- Pressão sanguínea. *Ver também* Pressão arterial sistêmica
- átrio direito, 273-274, 274f, 275t
 - declínios progressivos da, 270-273, 270f, 271f, 272f
 - durante e após a circulação *bypass*, 272, 272f
 - medição por ausculta da, 273
- Pressão venosa central (PVC), 274
- Pressão venosa jugular, 274, 274f, 275t
- Pressão venosa portal, 557, 559
- Processos de ordem zero, 23
- Processos de primeira ordem, 23
- Procinéticos gastrintestinais, 588, 591-592, 593f
- Produtos de coagulação recombinantes, 525-526
- Profilaxia antisséptica, 679
- Profilaxia desinfetante, 679
- Progesterona, 625, 657
- Prolactina, 614, 615t, 617t
- Propriedades antioxidantes, de GABA agonistas, 126
- Prostaciclina, 267, 287, 295
- Prostaglandinas, circulação pulmonar e, 488
- Protamina, 523-524, 524f, 531
- Proteína C, 508, 508t
- Proteína de ligação, fármacos antiepilépticos e, 249, 259
- Proteína natriurética atrial (ANP), 307, 333
- Proteína natriurética tipo B (BNP), 307
- Proteína S, 508, 508t
- Proteínas
- de energia, 572
 - função de, 12, 14
 - ligação de, 17
- Proteínas do plasma, 571-572
- Proteínas $G\alpha$, 46-47, 46f
- Proteínas $G\alpha_i$, 47

Prova de função pulmonar, 459, 460f
 Prurido, com opioides neuroaxiais, 180
 Pseudocolinesterase. *Ver* Butirilcolinesterase
 Psicoestimulantes, 732
 PTH. *Ver* Hormônio da paratireoide
 Pulmõesa
 agonistas GABA e, 124-125
 anestésicos locais e, 205-206
 efeitos farmacológicos intrínsecos, 488-489
 fluxo sanguíneo regional em, 296, 296f
 Pulso alternante, 273
 Pulso paradoxal, 273
 Pupila, 60, 60f
 PVC. *Ver* pressão venosa central

Q

Quilomicrons, 568
 Quimiorreceptores
 em pacientes idosos, 755-756
 no controle respiratório, 474
 reflexos, 281
 Quiralidade, 36-37

R

Ramos do feixe, 300, 300f
 Raquianestesia, com anestésicos locais, 220-222
 Reabsorção tubular passiva, 20
 Reações alérgicas
 a agonistas GABA, 125, 130
 a anestésicos locais, 211-212
 à heparina, 531
 a opioides, 179
 à reposição de insulina, 634-635
 ao ácido não γ -aminobutírico, 141
 de fármacos bloqueadores neuromusculares, 244
 Reações de hipersensibilidade, aos AINEs, 184
 Reanimação, 761
 cardiopulmonar, 765-766
 fisiopatologia da, 732f, 761-763
 choque hemorrágico, 764
 parada cardíaca, 763-764
 parada respiratória, 764-765
 hemorragia, 766
 multimodal, 549, 550t
 oxigenação/ventilação, 766-767
 Reativação viral, opioides e neuroaxiais, 182
 Rebote ácido, 583t

Recém-nascidos
 dor em, 154-155
 fisiologia, 733
 cardiovascular, 733-735, 734fl
 líquido, eletrólitos e renal, 736-737
 neurofisiologia, 737
 respiratória, 735, 736t
 termorregulação por, 735-736
 troca gasosa em, 478
 Receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA), 12, 131f, 185
 Receptor muscarínico M_2 , 46f
 Receptores, 11, 12f, 13f
 ação de, 11-12
 acoplado à proteína G, 46-47, 46f, 183
 anestésicos e, 12
 concentração de, 48
 conformações de, 11, 13f, 14f
 dor, 146, 147t
 GABA, 12, 131f, 185
 interações com neurotransmissores, 68, 71t-72t
 interações medicamentosas em, 33, 35f, 36
 M_1 , muscarínico, 46f
 NMDA, 184
 opioide, 47
 para opioides, 160, 161t
 tipos de, 12, 14
 α_2 -adrenérgicos, 183-184
 Receptores acoplados à proteína, 46-47, 46f, 183
 Receptores adrenérgicos,
 Receptores muscarínicos, 69-70
 ação do fármaco sobre, 73t-74t
 classificação de, 72t
 Receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), 69-70
 ação do fármaco sobre, 73t-74t
 classificação, 72t
 na JNM, 226, 228, 229f
 Receptores opioides, 47
 Receptores β -adrenérgicos, 46-47, 46f
 classificação, 71t-72t
 fármacos que atuam sobre, 68-69, 73t-74t
 Receptores α_2 -adrenérgicos 2, 183-184
 Receptores α -adrenérgicos,
 classificação de, 71t-72t
 fármacos que atuam sobre, 68-69, 73t-74t
 Redução, 18
 Reflexo da sede, 334

- Reflexo de Cushing, 282
Reflexo de massa, 280
Reflexo isquêmico do SNC, 281
Reflexos atriais, 280-281
Reflexos barorreceptores, 281
Regulação da concentração de íons hidrogênio, 490, 491*t*
 regulação do pH intracelular, 493, 493*t*
 resposta renal à, 490-491, 494-495, 494*f*, 495*f*
 resposta ventilatória para, 490-491, 493
 sistemas tampão para, 492-493, 492*f*, 493*f*
Regulação do pH intracelular, 493, 493*t*
Reguladores orais para glicose, 635-640, 636*t*, 638*t*, 639*t*
Regurgitação mitral, 316
Relações temporoespaciais, 50
Relaxantes musculares de ação central, 265-266
Repercussões obstétricas, dos anestésicos inalatórios, 114, 115*f*
Repolarização, 44-45, 44*f*
Resinas de ácidos biliares, 449*t*, 450-451
Resistência a infecções, anestésicos inalatórios e, 114-115
Resistência da via aérea, 463
 anestésicos inalatórios e, 110, 111*f*
 antagonistas dos receptores β -adrenérgicos 388 e, inibidores da acetilcolinesterase, 246
Resistência do sistema respiratório, 463
Resistência periférica total, anestésicos inalatórios e, 104*f*
Resistência vascular sistêmica
 ácido não γ -aminobutírico e, 140*t*
 anestésicos inalatórios e, 101, 103*f*, 105*f*
 materna, 741
Respiração
 com anestésicos inalatórios, 107-108
 distúrbios do sono, 477, 756
 efeito de, 295-296
 em pacientes idosos, 755-756
 padrões anormais de, 474, 476
Respiração de Cheyne-Stokes, 476
Respiração espontânea
 com anestésicos inalatórios, 104, 106
 ventilação mecânica vs., 90, 91*f*-92*f*
Responsividade de líquido, 345
Resposta, concentração vs., 28, 33*f*
Resposta ventilatória
 a concentração de íons de hidrogênio, 490-491, 493
 butirofenonas e, 731
 na ressuscitação, 766-767
Respostas inflamatórias agudas relacionadas à transfusão, 522
Ressonância magnética (RM), do sistema nervoso, 57
Ressuscitação cardiopulmonar, 765-766
Ressuscitação multimodal, 549, 550*t*
Retardo sináptico, 48
Retenção urinária, com opioides neuroaxiais, 180
Reticulo endoplasmático, 8, 10
Reticulo endoplasmático liso, 10
Reticulo endoplasmático rugoso, 10
Reticulo sarcoplasmático, 10
Retina, 60, 60*f*
Retinol (vitamina A), 599*t*-601*t*, 606-607, 606*f*
Retirada
 de antagonistas dos receptores de β -adrenérgicos, 388-389
 de opioides, 163, 164*t*
Reto, classificação, 36
Retorno venoso, regulação do, 283
rFVIIa. *Ver* Fator VII recombinante ativado
Riboflavina (vitamina B2), 599*t*-601*t*, 602*f*, 603
Rigidez, opioides e, 163
Rigidez descerebrada, 63
Rins
 anestesia e, 338-339, 339*f*
 determinação funcional, 335-336
 fluxo sanguíneo de, 330, 331*f*, 332*f*, 333
 lesão aguda dos. *Ver* anatomia da lesão renal aguda, 325-326, 326*f*
 aquaporinas, 328
 filtrado glomerular em, 326-328, 327*t*
 sistema contracorrente, 328, 329*f*
 transporte de urina da bexiga para, 328-329
 transporte tubular máximo, 328, 329*f*
 líquidos corporais regulados por, 333-334
Ritmo ventricular complexo amplo, 420
RM. *Ver* Ressonância magnética
RNA, 8, 10*f*
Roubo coronariano, 411

S

- S-adenosilmetionina, 612*t*
- Sais biliares, 555
- Salivação, inibidores da acetilcolinesterase e, 246
- Sangramento, 523
na coagulopatia transfusional maciça, 546
- Sangramento pós-operatório, 513*t*
- Sangue: coeficientes de partição de gás de anestésicos inalatórios, 87*f*, 92, 93*t*
de óxido nítrico, 94, 94*f*
- SCE. *Ver* Síndrome da cauda equina
- SDRC. *Ver* Síndrome de dor regional complexa
- Secreção biliar, 553*f*, 555
- Secreção tubular ativa, 20
- Secreções gástricas, 561
- Sedação
com fármacos antipsicóticos, 728
opioides e, 163
neuroaxial, 182
- Sedação intravenosa, 119
agonistas GABA para, 120, 122
benzodiazepínicos para, 135*a*
- Sedação pós-operatória, para benzodiazepínicos, 135-136
- SEDASYS, 122
- Sedativo-hipnóticos, 119
ácido não γ -aminobutírico, 138-142, 140*t*
agonistas de ácido γ -aminobutírico, 119-130, 121*t*, 123*f*
anticolinérgicos, 143-145, 144*t*
benzodiazepinas não benzodiazepínicas de ação curta, 137
benzodiazepinas, 130-137, 130*t*, 131*f*, 133*t*, 134*f*
benzodiazepínicos, 137-138
escopolamina, 143-145, 144*t*
- Segmento ST, 305*f*, 306
- Sensibilidade cruzada, entre os anestésicos locais, 212
- Sensibilização central, 149, 152*f*
- Sepse, com NPT, 597
- Sequência de quatro estímulos. *Ver* Estimulação *train-of-four*
- Serotonina (5-HT), vômitos e, 564
- Shunt*, de sangue venoso, 466-468, 468*f*, 469*f*, 470*f*
- Shunt* extrapulmonar, 466, 468*f*
- Shunt* pulmonar, 466-468, 468*f*, 469*f*, 470*f*
AINEs e, 193-194
inibidores da acetilcolinesterase sistema pulmonar e, 246
materna, 741-744, 742*f*, 743*f*
nitrodilatadores e, 412
óxido nítrico, 409-410
- Simpaticomiméticos
agonistas β_2 -adrenérgicos seletivos, 366-369, 367*t*, 368*f*
antidepressivos tricíclicos e, 715
catecolaminas
que ocorrem naturalmente, 352-360, 353*t*-354*t*, 355*f*, 356*f*, 357*f*
sintéticas, 353*t*-354*t*, 355*f*, 360-361
glicosídeos cardíacos, 369-372, 369*f*
IMAO, 719
inibidores seletivos da fosfodiesterase, 372-374, 373*f*
não catecolamínicos sintéticos, 361-366, 362*f*, 364*f*, 365*f*
- Simpatolíticos
agonistas do receptor α -adrenérgico, 376
antagonistas combinados dos receptores α e β -adrenérgicos, 392-393
antagonistas dos receptores
 β -adrenérgicos, 376, 378-392, 379*f*, 380*t*-381*t*, 382*t*, 384*f*, 387*f*, 389*t*, 390*t*, 403-405, 404*t*
antagonistas dos receptores
 α -adrenérgicos, 376-378
 α_1 -, 404*t*, 405-406
 α_2 -, 404*t*, 406-407
bloqueadores dos canais de cálcio, 393-397, 394*t*, 395*t*-396*t*, 398*f*, 400-402, 402*t*
benzotiazepinas, 393*t*, 400
di-hidropiridinas, 393*t*, 397-400
fenilalquilaminas, 393*t*, 397, 399*f*
- Sinapses, 42*f*, 45
de estrutura, 48, 49*f*
- Síncope, 280
- Síndrome anticolinérgica, 715, 721*t*
- Síndrome anticolinérgica central, 143, 145, 578, 715
- Síndrome carcinoide, 603
- Síndrome coronariana aguda, antagonistas dos receptores β -adrenérgicos para, 390
- Síndrome da artéria vertebral anterior, com anestésicos locais, 216

- Síndrome da cauda equina (SCE), com anestésicos locais, 214
- Síndrome da dor regional complexa (SDRC), 154
- Síndrome da infusão do propofol, 125-126
- Síndrome de hipoventilação alveolar primária, 474, 476
- Síndrome de Korsakoff, 598
- Síndrome de Pickwick, 477
- Síndrome de pré-excitação, 320, 321*t*
- Síndrome do desconforto respiratório, 651 com antipsicóticos, 727
- Síndrome do leite alcalino, 583*t*
- Síndrome metabólica, 573-574, 574*t*
- Síndrome neuroléptica maligna, 721*t*, 727-728
- síndrome serotoninérgica, 720, 721*t*
- Síndromes de choque, 283, 285*b*
- benzodiazepinas não benzodiazepínicas de ação curta, 137
- Síndromes de dor crônica, antidepressivos tricíclicos, para 713
- Sinister, classificação, 36
- Sintomas neurológicos transitórios (SNT), com anestésicos locais, 214
- Sistema cardiovascular
- ácido não γ -aminobutírico e, 140-141, 140*t*
- agonistas GABA, e 123-124, 128, 124*f*
- agonistas opiáceos e, 169
- AINEs e, 188
- anestésicos locais e, 213, 213*t*
- antagonistas do receptor β -adrenérgico e, 386-388
- antagonistas do receptor α -adrenérgico e, 405-406
- antidepressivos tricíclicos e, 714
- antipsicóticos e, 727
- avaliação funcional, 70, 75*t*-76*t*
- benzodiazepínicos e, 134
- butirofenonas e, 729
- de pacientes idosos, 750-753, 752*f*, 752*t*
- de recém-nascidos, 733-735, 734*f*
- dopamina e, 359
- epinefrina e, 352, 353*t*-354*t*
- inibidores da acetilcolinesterase e, 245-246
- materna, 738-741, 739*f*, 740*f*
- não catecolaminas sintéticas, 362-365, 364*f*
- nitro dilatadores e, 411-412
- opioides e, 160, 162
- succinilcolina e, 236-237
- Sistema contracorrente, 328, 329*f*
- Sistema de ativação reticular, 53
- Sistema de condução cardíaco, 300-301, 300*f* em pacientes idosos, 752
- Sistema de líquido renal-corporal, 283
- Sistema de respiração anestésica, 91
- Sistema límbico, 50*f*, 52
- Sistema nervoso autônomo (SNA), 64, 65*t*-66*t*
- avaliação da função de, 70, 75*t*-76*t*, 77
- controle do fluxo sanguíneo tissular por, 280
- envelhecimento e, 70
- fármacos bloqueadores neuromusculares e, 244
- fisiologia, 68, 70*f*
- hipersensibilidade de denervação, 77
- neuropatia autonômica diabética, 70, 77
- simpático, 64, 67*f*, 68*f*
- vias aéreas e, 482
- Sistema nervoso central (SNC), 50*f*
- ácido não γ -aminobutírico e, 140
- agonistas de GABA e, 122-123, 128
- anestésicos inalatórios e, 99-100, 100*f*
- anestésicos locais e, 212-213, 213*t*
- antagonistas do receptor β -adrenérgico e, 388
- antidepressivos tricíclicos e, 715
- benzodiazepínicos e, 132
- butirofenonas e, 729
- corticosteroides e, 653*a*
- dor e, 149, 150*f*
- cornos dorsais, 149, 151*f*
- modulação supraspinal, 149
- sensibilização central, 149, 152*f*
- teoria do portão para, 149, 151*f*
- via ascendente para, 149
- via descendente para, 152, 153*f*
- estimulantes de, 263-265, 263*t*
- hemisférios cerebrais, 50,
- imagens de, 57,
- no controle respiratório, 474, 475*f*
- opioides e, 163, 164*t*
- neuroaxial, 182
- reflexo isquêmico, 281
- Sistema nervoso entérico, 64
- Sistema nervoso parassimpático, 64, 65*t*-66*t*
- ação do fármaco sobre, 73*t*-74*t*
- anatomia, 67-68, 69*f*

- avaliação clínica da, 70, 75t-76t, 77
cardíaca, 307, 308f
- Sistema nervoso periférico, 61-64, 63f, 64f
vias de
para impulsos sensoriais, 61, 64f
para respostas motoras, 61-64
- Sistema nervoso simpático, 64, 65t-66t
ação da fármaco sobre, 73t-74t
anatomia, 64, 67f, 68f
antagonistas de receptor β -adrenérgico e, 391
arritmias cardíacas e, 416
avaliação clínica da, 70, 75t-76t, 77
cardíaca, 307, 308f
estimulação crônica de, 77
- Sistema renina-angiotensina, 282, 332f
- Sistemas de tamponamento de proteína, 492, 492f
- Sistemas tampão, 491-492, 492f
bicarbonato, 492, 492f, 493f
fosfato, 492f, 493
hemoglobina, 492, 492f
proteína, 492, 492f
- Sistemas tampão da hemoglobina, 492, 492f
- Sistemas tampão de fosfato, 493, 492f
- SNA. *Ver* Sistema nervoso autônomo
- SNC. *Ver* Sistema nervoso central
- SNT. *Ver* Sintomas neurológicos transitórios
- Sobrecarga circulatória, associada à transfusão, 519
- Sobrecarga circulatória associada à transfusão, 519
- Sódio
anestésicos locais e, 45
concentração plasmática de, 327t, 334
- Sódio-potássio ATPase, 7, 8f
- Solubilidade
dos anestésicos inalatórios, 92, 93t
coeficientes de partição
cérebro:sangue, 93t
coeficientes de partição
gordura:sangue, 93t
coeficientes de partição
músculo:sangue, 93t
coeficientes de partição óleo:gás, 93t
coeficientes de partição sangue:gás, 87f, 92, 93t
coeficientes de partição tecido:sangue, 92, 93t, 94
- Transferência de N_2O para espaços gasosos fechados, 94, 94f
ventilação alveolar e, 90-91
- Solução de albumina, 341-342, 344t
- Soluções coloidais semissintéticas, 342, 344t
- Soluções hidroxietilamido (HES), 342, 344t, 345f
- Soluções isotônicas, 5
- Soma, 41, 42f
- Somatostatina, 626
- Somatotrofina. *Ver* Hormônio do crescimento
- Sono de ondas lentas, 53
- Sono paradoxal, 53
- Sono REM, 53
- Sons de Korotkoff, 273
- SP. *Ver* Substância P
- Substância branca, 54, 54f
- Substância cinzenta, 53, 54f
- Substância P (SP), 47
- Succinilcolina, 225-226, 227f
efeitos colaterais de, 236-238
farmacologia, 234-235
hipercalcemia com, 349
relações estrutura-atividade para, 234, 235f
- Sulfato de magnésio, vias aéreas e, 487
- Sulfonados de alquil, 685t, 697
- Suplementos dietéticos, 608, 609t-612t
- Supressão supracortical, com GABA agonistas, 128, 129-130, 129f

T

- T_3 . *Ver* Tri-iodotironina
- T_4 . *Ver* Tiroxina
- Tálamo, 50, 50f
- Taquiarritmias, com fármacos antiarrítmicos, 420
- Taquicardia paroxística atrial, 321-322
- Taquicardia paroxística nodal, 321
- Taquicardia sinusal, 320
- Taquicardia ventricular, 323-324, 323f
incessante, 420
- Taquicardia ventricular incessante, 420
- Taxa de extração, 19, 20f
- Taxa de filtração glomerular (TFG), 325-326
com IECA, 408
- Taxa de perfusão de manutenção, 26, 30f
- TC. *Ver* Tomografia computadorizada
- TCA. *Ver* Tempo de coagulação ativado

- TEA. *Ver* Analgesia peridural torácica
- Temperatura. *Ver* Temperatura corporal
- Temperatura corporal
- aumentar
 - causas de, 77, 78t
 - consequências adversas, 80t
 - efeitos benéficos de, 80
 - sequência de, 77-79, 78t, 79f
 - distúrbios acidobásicos e, 501-502, 502t
 - regulação da, 77-79
- Tempo de coagulação ativado (TCA), 530
- Tempo de protrombina (TP), 509, 547
- Tempo de tromboplastina parcial, 509
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), 528-529, 547
- Teoria do portão para a dor, 149, 151f
- Teoria Meyer-Overton, de anestésicos inalatórios, 96-97
- Terapia hemostática, 510-511
- Terapia transfusional, 512
- concentrados de plaquetas para, 517
 - concentrados de proteína purificados para, 518-519
 - efeitos adversos de, 519-522, 520t, 521f
 - glóbulos vermelhos para, 512-515
 - plasma fresco congelado para, 515-516, 515t
- Terminal pré-sináptico, da JNM, 225-226, 227f
- Termorregulação, 77
- de recém-nascidos, 735-736
 - em pacientes idosos, 756-757, 757t
 - hipertermia, 77, 78t
 - métodos para, 77
 - mudanças de temperatura perioperatória, 77
 - consequências adversas, 80t
 - determinação de, 80
 - durante a anestesia, 77, 78t, 79, 79f
 - efeitos benéficos, 80
 - prevenção de, 80-81, 81f
- Teste eletromiográfico, 44
- Testes viscoelásticos de sangue total, 509-510
- Testículos, 624-625
- Tetania, 45
- TEV. *Ver* Tromboembolia venosa
- TFG. *Ver* Taxa de filtração glomerular
- Tiamina (vitamina B1), 599t-601t, 602f
- Tienopiridinas, 539, 540t, 541
- TIH. *Ver* Trombocitopenia induzida pela heparina
- Tiroxina (T₄), 619-621, 620f, 641
- Tm. *Ver* Transporte tubular máximo
- α -tocoferol (vitamina E), 599t-601t, 606f, 607
- Tolerância, a antidepressivos tricíclicos, 716
- Tomografia computadorizada (TC), do sistema nervoso, 57
- Tonicidade dos líquidos, 2
- Tônus broncomotor, com
- ácido não- γ -aminobutírico, 141
- Tônus vascular, função endotelial em, 267
- Tórax, 457-458
- Torsades de pointes*, 420, 763
- Toxicidade
- de cannabis, 731-732
 - de glicosídeos cardíacos, 371-372
 - de lítio, 723, 725t
 - de metilxantinas, 264
 - de óxido nítrico, 409
 - nitrodilatores e, 412-413
- Toxicidade cardíaca seletiva, anestésicos locais e, 213
- Toxicidade do cianeto, 412
- Toxicidade do tiocianato, 412-413
- Toxicidade sistêmica de anestésico local (LAST), 212-214, 215f
- TP. *Ver* Tempo de protrombina
- Trabalho respiratório, 463
- TRALI. *Ver* Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão
- Transdução, 146, 147t
- Transferência placentária
- antagonistas dos receptores de β -adrenérgicos, 388
 - de anestésicos locais, 206-207, 207f
 - opioides e, 163
- Transfusões de plaquetas, 517
- aloimunização, 517
 - doença do enxerto contra o hospedeiro, 517
 - indicações para, 517-518
 - leucorredução, 517
 - para coagulopatia transfusional maciça, 549
- Transmissão, 146, 147t
- Transmissão neuromuscular, 230-231
- Transporte de oxigênio, 469-471, 472f
- uteroplacentário, 743f, 746
- Transporte tubular máximo (Tm), 328, 329f
- Transtorno de estresse pós-traumático, 52
- Transtornos bipolares, anticonvulsivantes para, 723-724

- Traqueia, estrutura, 454-455, 456f, 457f
- Trato espinalmático, 149
- Trato gastrointestinal, 557, 558f, 559t
- AINEs e, 187-188
 - anatomia, 557
 - circulação esplênica, 559
 - colo, 564-565, 565f
 - dopamina e, 359
 - em pacientes idosos, 757-758, 758t
 - epinefrina e, 357
 - esôfago em, 560-561, 561f
 - estômago, 561-564, 562f, 563f
 - fluxo sanguíneo em, 557, 559
 - glândulas salivares, 560
 - íleo, 560
 - inervação, 559-560
 - intestino delgado, 564, 564t
 - materna, 744
 - motilidade de, 560
 - pâncreas, 565
 - pressão venosa portal em, 557, 559
 - volume líquido e esvaziamento gástrico, 561-563, 563f
 - vômitos, 564
- Tratos extrapiramidais, 54, 55f
- Tratos piramidais, 54, 55f
- Trauma
- anormalidades hemostáticas com, 544
 - disfunção endotelial e, 544
- Trifásico padrão de temperatura do núcleo, 79f
- Trifosfato de adenosina (ATP), 566, 567f
- Triglicérides, 568-569
- Tri-iodotironina (T_3), 619-621, 620f, 641
- Troca gasosa, 453
- circulação pulmonar e, 457, 464
 - condições fisiológicas alteradas e
 - anestesia, 476
 - distúrbios do sono, 477
 - doença respiratória crônica, 479-480
 - idade, 478-479
 - obesidade, 477
 - posição, 476-477
 - pressão barométrica, 477-478
 - ventilação seletiva, 480-481, 481f
 - controle respiratório, 474, 475f
 - diferença de oxigênio alveolar-arterial, 468
 - distribuição da ventilação, perfusão
 - correspondência com, 464, 466f, 467f, 468, 468f
 - distribuição de perfusão, 464, 465f
 - ventilação combinando com, 464, 466f, 467f, 468, 468f
 - espaço morto em, 464-466, 468f
 - anatomia funcional da capacidade de fechamento e volume de fechamento, 460, 462-463
 - complacência, 463
 - fadiga respiratória, 463
 - função mecânica, 458-459
 - resistência, 463
 - tórax e músculos respiratórios, 457-458
 - trabalho respiratório, 463
 - vias aéreas inferiores, 454-455, 456f, 457f
 - vias aéreas respiratórias e alvéolos, 455
 - vias aéreas superiores e fluxo gasoso, 453-454, 454f, 455f
 - volumes pulmonares e espirometria, 459-460, 459t, 460f, 461f, 462f
- hemodinâmica pulmonar e, 464
- oxi-hemoglobina curva dessaturação, 471
- padrões respiratórios anormais, 474, 476
- shunt em, 466-468, 468f, 469f, 470f
- transporte de dióxido de carbono, 471-472, 473f
- transporte de oxigênio, 469-471, 472f
- vasoconstrição pulmonar hipóxica, 295, 469, 471f
- Trombina
- inibidores de, 531-532, 533t-534t
 - na formação do coágulo, 505
- Trombocitopenia, 511
- induzida por heparina, 530-531
- Trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), 530-531
- Tromboembolia venosa (TEV), profilaxia contra, 531
- Trombolíticos, 541
- Trombopprofilaxia, 531
- Tronco cerebral, 50f, 52, 63
- TSH. *Ver* Hormônio estimulante da tireoide
- TTPa. *Ver* Tempo de tromboplastina parcial ativada
- Túbulos renais, 326, 326f
- U**
- Ureia, concentração plasmática de, 327t, 335
- Urina, transporte para bexiga, 328
- Uro dilatina, 333

V

- Valeriana, 611*t*
- Valores pK, de anestésicos locais, 205
- Válvulas venosas, 274-275
- Variabilidade individual, 37-38, 38*t*
- Varizes, 275
- Varizes esofágicas, 656
- Vasa recta*, 328
- Vasoconstricção, 279
pulmonar hipóxica, 295, 469, 471*f*
- Vasoconstricção pulmonar hipóxica (VPH), 295, 469, 471*f*, 488
- Vasoconstritores, com anestésicos locais, 210-211, 211*f*
- Vasodilatação, 373
- Vasodilatação coronária, com anestésicos inalatórios, 106
- Vasodilatadores diuréticos, 404*t*
hipertensão arterial sistêmica, 403
óxido nítrico e nitrovasodilatadores, 404*t*, 409-415, 410*f*
pulmonar, 487-488
simpatolíticos para, 403-407, 404*t*, 407*f*
- Vasodilatadores pulmonares, 487-488
- Vasomotricidade, 286
- Vasos de pacientes idosos, 752
- Vd. *Ver* Volume de distribuição
- Veias
válvulas em, 274-275
varicosa, 275
- Venoconstricção, 279
- Venodilatação, 279
- Ventilação mecânica, ventilação espontânea *vs.*, 90, 91*f*-92*f*
- Ventilação seletiva, 480-481, 481*f*
- Ventilação-minuto, materna, 741, 742*f*, 743
- Vênulas, 286, 286*t*, 287*f*
- Vesículas sinápticas (VS), da JNM, 226, 227*f*
- VF. *Ver* Volume de fechamento
- Via aérea
agonistas β -adrenérgicos para
inalatórios, 482-483, 483*t*
sistêmicos, 483, 483*t*
anestésicos e, 486-487, 486*t*
anticolinérgicos para
inalatórios, 483*t*, 484
sistêmicos, 483*t*, 484
farmacologia, 482
inflamação e, 484, 485*t*
corticosteroides inalatórios, 484-485, 485*t*
corticosteroides sistêmicos, 485-486, 485*t*
estabilizadores de mastócitos, 486, 485*t*
metilxantinas, 485*t*, 486
modificadores de leucotrienos para, 485*t*, 486
influência do sistema nervoso autônomo sobre, 482
maternos, 741
- Via de administração, 22
- Vias aéreas inferiores e
circulação pulmonar, 457
expiração, 458
inspiração, 458
tórax e os músculos respiratórios, 457-458
traqueal e estrutura brônquica, 454-455, 456*f*, 457*f*
vias respiratórias e alvéolos, 455
- Vias aéreas superiores
em pacientes idosos, 755
inervação da faringe, 454
laringe, 453-454, 454*f*, 455*f*
orofaringe e nasofaringe, 453
- Vias respiratórias, 455
- Visão, 60-61, 60*f*
- Viscosidade sanguínea, 277-278, 277*f*
- Vitamina A (retinol, ácido retinoico), 599*t*-601*t*, 606-607, 606*f*
- Vitamina B1 (tiamina), 598, 599*t*-601*t*, 602*f*, 603
- Vitamina B₁₂ (cianocobalamina), 599*t*-601*t*, 602*f*, 604-605
- Vitamina B2 (riboflavina), 599*t*-601*t*, 602*f*, 603
- Vitamina B3 (ácido nicotínico), 448*f*, 449*t*, 451, 599*t*-601*t*, 602*f*, 603
- Vitamina B6 (piridoxina), 599*t*-601*t*, 602*f*, 603
- Vitamina C (ácido ascórbico), 599*t*-601*t*, 602*f*, 605-606
- Vitamina D (calciferol), 599*t*-601*t*, 606*f*, 607
- Vitamina E (tocoferol α), 599*t*-601*t*, 606*f*, 607
- Vitamina K, 599*t*-601*t*, 606*f*, 607-608
- Vitaminas, 598, 599*t*-601*t*
hidrossolúveis, 598, 599*t*-601*t*, 602*f*, 603-606
lipossolúveis, 599*t*-601*t*, 606-608, 606*f*
- Vitaminas hidrossolúveis, 598, 599*t*-601*t*, 602*f*, 603-606
- Vitaminas lipossolúveis, 599*t*-601*t*, 606-608, 606*f*

Volume corrente, com anestésicos inalatórios, 108

Volume de distribuição (Vd), 24

Volume de fechamento (VF), 460, 462-463

Volume residual, em pacientes idosos, 754

Volume sanguíneo, 1-2

pulmonar, 269f, 294, 294f

regulação do, 333

sistêmico, 269f

Volume sistólico

ácido não γ -aminobutírico e, 140t

anestésicos inalatórios e, 101, 103f, 105f

Volumes pulmonares, 459-460, 459t, 460f, 461f, 462f

capacidade de fechamento e volume de fechamento, 460, 462-463

complacência, 463

de pacientes idosos, 754-756, 755f, 756f

materna, 742f, 743-744

resistência, 463

Vômitos, 61, 62f, 564

opioides e, 163, 174

Vômitos medulares, 61, 62f

VPH. *Ver* Vasoconstrição pulmonar hipóxica

VSs. *Ver* Vesículas sinápticas

Z

ZGQ. *Ver* Zona de gatilho quimiorreceptora

Zinco, em líquidos intravenosos, 351

Zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ), 61, 62f, 579